# *Design de Medicamentos*

***U.S. DEPARTMENT OF***
***HEALTH AND HUMAN SERVICES***
***National Institutes of Health***
***National Institute of General Medical Sciences***

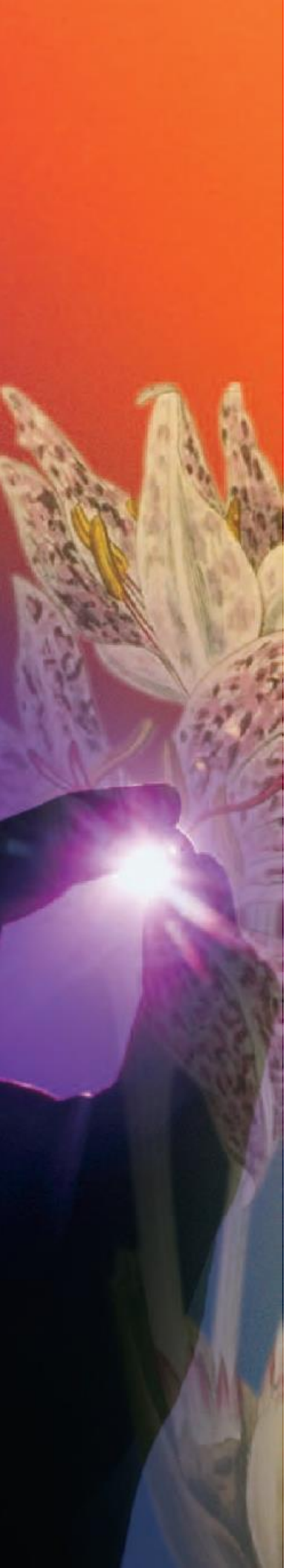
**www.casadasciencias.org**
**Julho de 2013**

## O que é o NIGMS?

O *National Institute of General Medical Sciences* (NIGMS – Instituto Nacional de Ciências Médicas Gerais) apoia investigação básica sobre genes, proteínas e células. Também financia estudos sobre processos fundamentais, como a comunicação celular, o uso de energia pelo nosso corpo e a nossa resposta aos medicamentos. Os resultados desta investigação melhoram a nossa compreensão da vida e servem de base para avanços no diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças. Os programas de formação em investigação do Instituto dão origem a novas gerações de cientistas e o NIGMS tem programas para aumentar a diversidade daqueles que trabalham em investigação biomédica e comportamental. O NIGMS apoiou a investigação da maioria dos cientistas que são mencionados nesta publicação.

## Aviso

Ao longo deste livro são mencionadas várias marcas para ilustrar conceitos sobre medicamentos que são familiares aos leitores. A menção a produtos específicos não constitui um apoio ao seu uso ou eficácia.



# *Design de Medicamentos*

*U.S. DEPARTMENT OF*
*HEALTH AND HUMAN SERVICES*
*National Institutes of Health*
*National Institute of General Medical Sciences*

Publicação dos *NIH* N.º 06-474
Reimpresso em julho de 2006
http://www.nigms.nih.gov

*Traduzido e adaptado para a Casa das Ciências*
*por Diana Barbosa em julho de 2013*

Escrito por Alison Davis, Ph.D., de acordo com
os contratos 263-MD-205019 e 263-MD-212730.

Produzido pelo *Office of Communications and Public Liaison*
*National Institute of General Medical Sciences*
*National Institutes of Health*
*U.S. Department of Health and Human Services*

# *Conteúdo*


**PREFÁCIO: UMA VISITA AO MÉDICO** 2

**CAPÍTULO 1: O ABC DA FARMACOLOGIA** 4

A vida de um medicamento 5

Temporização perfeita 9

Encaixar 10

Do laboratório para o hospital: Farmacologia clínica 13

*Toca a bombear* 14

**CAPÍTULO 2: CORPO, CURA-TE A TI MESMO** 16

A máquina do corpo 16

O rio da vida 18

Sem dor, é melhor 20

O nosso exército imunitário 23

*Uma visão mais de perto* 26

**CAPÍTULO 3: MEDICAMENTOS DA NATUREZA: PASSADO E PRESENTE** 28

A farmácia da Natureza 28

Medicamentos dos oceanos 30

Moldar a Natureza 33

Isto é Química ou é Genética? 34

*Teste…I, II, III* 36

**CAPÍTULO 4: DAS MOLÉCULAS AOS MEDICAMENTOS** 38

Caça ao medicamento 38

Ciência do século XXI 40

Entrega rápida 41

Dilemas de transporte 43

Atua como uma membrana 44

*O interruptor G* 46

**MEDICAMENTOS PARA O FUTURO** 48

**GLOSSÁRIO** 50

# *Prefácio: Uma visita ao médico*

17 de maio de 2050 — Acorda a sentir-se muito mal e sabe que é melhor ir ao médico. No consultório, o médico examina-o, ouve quais são os seus sintomas e receita-lhe um medicamento. Mas, primeiro o médico dá uma olhadela ao seu DNA.

É isso mesmo, ao seu DNA. Os investigadores preveem que os medicamentos do futuro não só vão ter aspeto e funcionar de modo diferente dos que tomamos hoje, como vão ser adaptados aos nossos genes. Daqui a 10 – 20 anos, muitos cientistas esperam que a Genética – o estudo de como os genes influenciam as ações, aparência e saúde – se tenha impregnado no tratamento médico. Hoje, os médicos geralmente prescrevem uma dose "média" de um medicamento, com base no nosso tamanho corporal e idade. Em contraste, os medicamentos do futuro poderão estar ajustados às necessidades químicas do nosso corpo, com a influência dos genes. O conhecimento do nosso perfil genético único poderá ajudar o nosso médico a prescrever o medicamento certo, na quantidade adequada para maximizar a sua eficácia e minimizar os efeitos secundários.

Em conjunto com estas aproximações ditas farmacogenéticas, muitos outros tipos de investigação permitirão guiar a prescrição de medicamentos. A ciência da Farmacologia – a compreensão de como o nosso corpo reage aos medicamentos e como os medicamentos afetam o nosso corpo – é já uma parte vital da investigação do século XXI. O **Capítulo 1, "O ABC da Farmacologia,"** segue a viagem de um medicamento através do corpo e descreve as diferentes vias da investigação farmacológica atual.

Fique atento às mudanças na forma como tomamos medicamentos e como estes são descobertos e produzidos. No **Capítulo 2, "Corpo, cura-te a ti mesmo,"** aprenda como os novos conhecimentos sobre a maquinaria molecular do corpo estão a levar a novos medicamentos. À medida que os cientistas compreendem o modo como as células interagem no corpo, podem desenhar medicamentos que cubram falhas nas vias de comunicação celular ou que impeçam os circuitos de sinalização que ficam permanentemente "ligados", como no cancro.

Há cientistas a desenvolver métodos para que medicamentos e vacinas personalizados possam ser produzidos por animais e plantas. Galinhas experimentais estão a por ovos com medicamentos. Há investigadores a modificar plantas do tabaco para produzirem novos tratamentos para o cancro. Os tópicos do **Capítulo 3, "Medicamentos da Natureza: Passado e presente,"** vão pô-lo em dia com o modo como os cientistas estão a estudar a Natureza, tratando-a como um baú de tesouros de informações e recursos para o fabrico de medicamentos.

Os avanços na compreensão das raízes da doença estão a levar a novas formas de embalar os medicamentos do futuro. Em conjunto com a Biologia e a Química, também a Engenharia e as Ciências Computacionais estão a direcionar-nos para novos modos de fazer com que os medicamentos cheguem onde são necessários no corpo. A investigação de ponta na "entrega" de medicamentos, discutida no **Capítulo 4, "Das moléculas aos medicamentos,"** está a empurrar o progresso ao ajudar os medicamentos a alcançarem os locais doentes e não atingirem as células saudáveis.

*Design de Medicamentos* pretende explicar como é que os cientistas descobrem os muitos modos de funcionamento dos medicamentos no corpo e como esta informação guia a procura pelos medicamentos do futuro. A Farmacologia é uma disciplina ampla que engloba todos os aspetos do estudo dos medicamentos, incluindo a sua descoberta e desenvolvimento e a testagem da sua ação no corpo. Muita da mais promissora investigação farmacológica dos Estados Unidos da América (EUA) é apoiada pelo *National Institute of General Medical Sciences* (NIGMS), parte dos *National Institutes of Health* (NIH), *U.S. Department of Health and Human Services*. A trabalhar no cruzamento da Química com a Genética, Biologia Celular, Fisiologia e Engenharia, os farmacologistas estão a combater a doença no laboratório e nas camas de hospital.

# O ABC da Farmacologia

Sabe porque é que algumas pessoas se queixam de ardor no estômago depois de tomarem uma aspirina? Ou porque é que um gole de sumo de toranja ao pequeno-almoço pode fazer subir os níveis de alguns medicamentos no sangue em certas pessoas ?

A compreensão das bases da ciência farmacológica vão ajudar a responder a estas e muitas outras perguntas, sobre o nosso corpo e sobre os medicamentos que tomamos.

Então, o que é a Farmacologia? Apesar da longa e rica história e da importância que tem na saúde humana, poucas pessoas sabem muito sobre esta ciência biomédica.

Esta publicação aborda, então, este campo da ciência que estuda o modo como o corpo reage aos medicamentos e como os medicamentos afetam o corpo. A Farmacologia é por vezes confundida com a Farmacêutica, uma disciplina diferente das Ciências da Saúde, que lida com a preparação e venda de medicamentos.

Durante milhares de anos, as pessoas têm procurado na Natureza químicos que tratem os seus sintomas. Os antigos curandeiros tinham poucos conhecimentos sobre como os vários elixires funcionavam, mas hoje sabemos muito mais. Alguns farmacologistas estudam o modo como o corpo funciona, enquanto outros estudam as propriedades químicas dos medicamentos. Outros ainda, investigam os efeitos físicos e comportamentais que os medicamentos têm no corpo. Os farmacologistas estudam os medicamentos usados no tratamento de doenças, bem como também as drogas. Como os medicamentos funcionam de muitos modos distintos em muitos órgãos diferentes do corpo, a investigação farmacológica toca quase todas as áreas da Biomedicina.

Muitos cientistas são atraídos para a Farma-

## Uma estória sumarenta

Sabia que, para algumas pessoas, um único copo de sumo de toranja pode alterar o nível de medicamentos usados no tratamento de alergias, doenças cardíacas e infeções? Há 15 anos, farmacologistas descobriram este “efeito sumo de toranja” por acaso, após darem sumo de toranja a voluntários para mascarar o sabor de um remédio. Quase uma década depois, os investigadores descobriram que o sumo de toranja afeta a medicação ao diminuir os níveis intestinais de uma enzima que metaboliza medicamentos, a CYP3A4.

Mais recentemente, Paul B. Watkins, da *University of North Carolina at Chapel Hill*, descobriu que outros sumos, como o de laranja-amarga, mas não o de laranja vulgar, têm o mesmo efeito no modo como o corpo lida com os medicamentos. Cada uma das 10 pessoas que se voluntariaram para o estudo de Watkins, ingeriram uma dose padrão de Plendil® (felodipina – um medicamento usado no tratamento da tesão alta) diluída em sumo de toranja, sumo de laranja-amarga ou sumo de laranja vulgar. Os investigadores mediram os níveis de felodipina no sangue em vários momentos após a toma. A equipa observou que, tanto o sumo de toranja como o de laranja-amarga, aumentavam os níveis sanguíneos de felodipina, como se as pessoas tivessem ingerido uma dose maior. O sumo de laranja vulgar não tinha qualquer efeito. Watkins e os seus colegas encontraram um químico comum à toranja e laranja-amarga, a dihidroxibergamotina, possível culpado.

cologia pela sua aplicação direta à Medicina. Os farmacologistas estudam as ações dos medicamentos no trato intestinal, no cérebro, nos músculos e no fígado – só algumas das áreas mais comuns onde os medicamentos chegam enquanto estão no corpo. Claro que todos os nossos órgãos são constituídos por células e dentro de todas as células estão genes. Muitos farmacologistas estudam a interação dos medicamentos com componentes das células e com os genes que, por sua vez, influenciam o comportamento das células. Como a Farmacologia toca áreas muito diversas, os farmacologistas necessitam de uma formação ampla em Biologia, Química e áreas mais aplicadas da Medicina, como a Anatomia e Fisiologia.

## A vida de um medicamento

Como é que uma aspirina elimina uma dor de cabeça? O que é que acontece quando aplicamos cortisona numa alergia no braço? Como é que os medicamentos descongestionantes, como o Actifed®, secam as vias nasais quando temos uma constipação? Acontecem centenas de fenómenos durante o trajeto dos medicamentos até ao seu "local de trabalho" no corpo. Uma ação desencadeia outra e os medicamentos funcionam, quer mascarando um sintoma, como o nariz entupido, quer resolvendo um problema, como uma infeção bacteriana.

Os cientistas têm nomes para as quarto fases

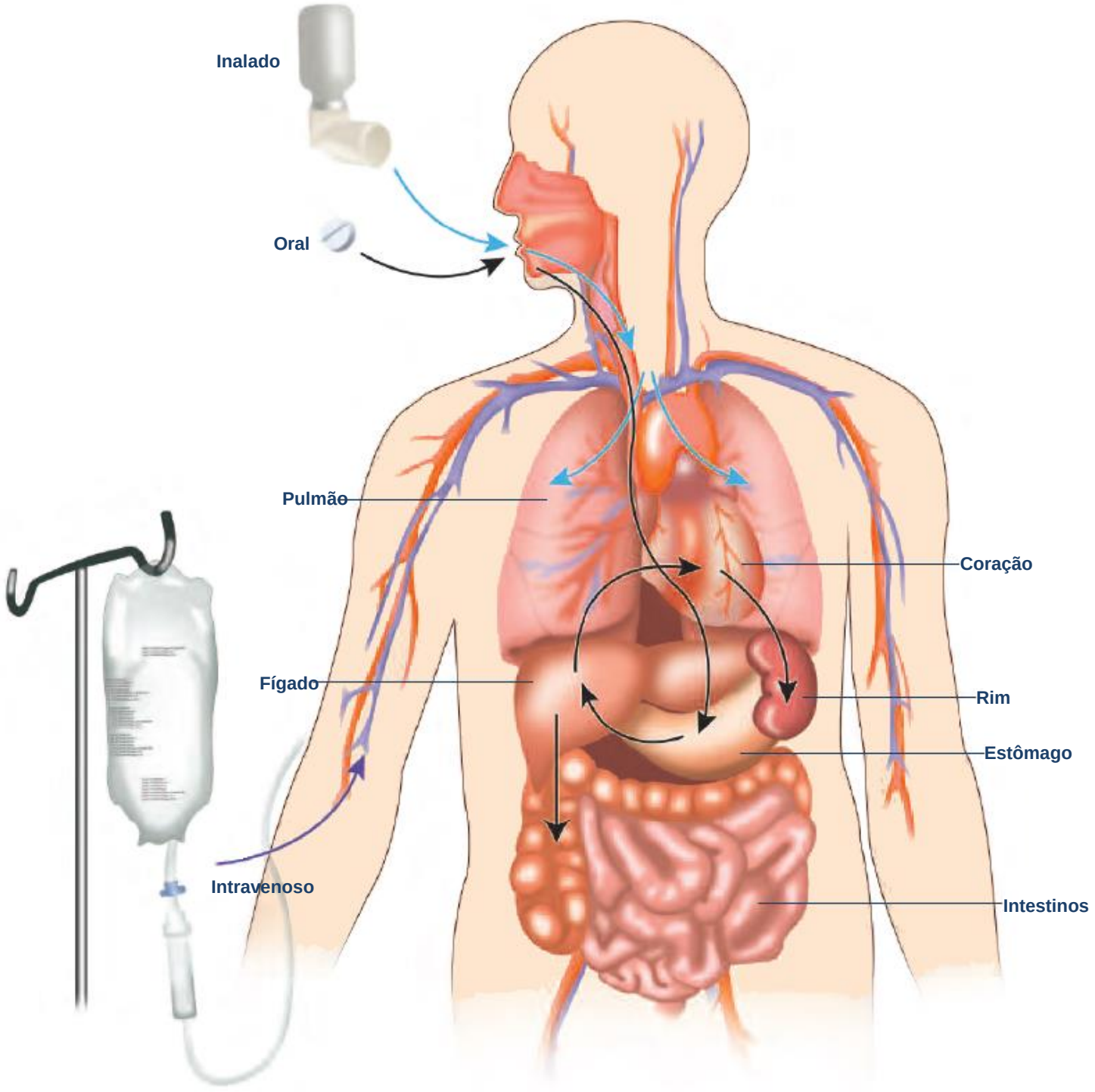
## *Um modelo para o êxito*

Transformar uma molécula num medicamento não é fácil nem barato. O *Center for the Study of Drug Development* da *Tufts University*, em Boston, calcula que são necessários mais de 600 milhões de euros e 12 anos para obter alguns medicamentos promissores a partir de mais de 5000 falhanços. Destes poucos candidatos, só um sobrevive aos rigorosos ensaios clínicos e chega às farmácias.

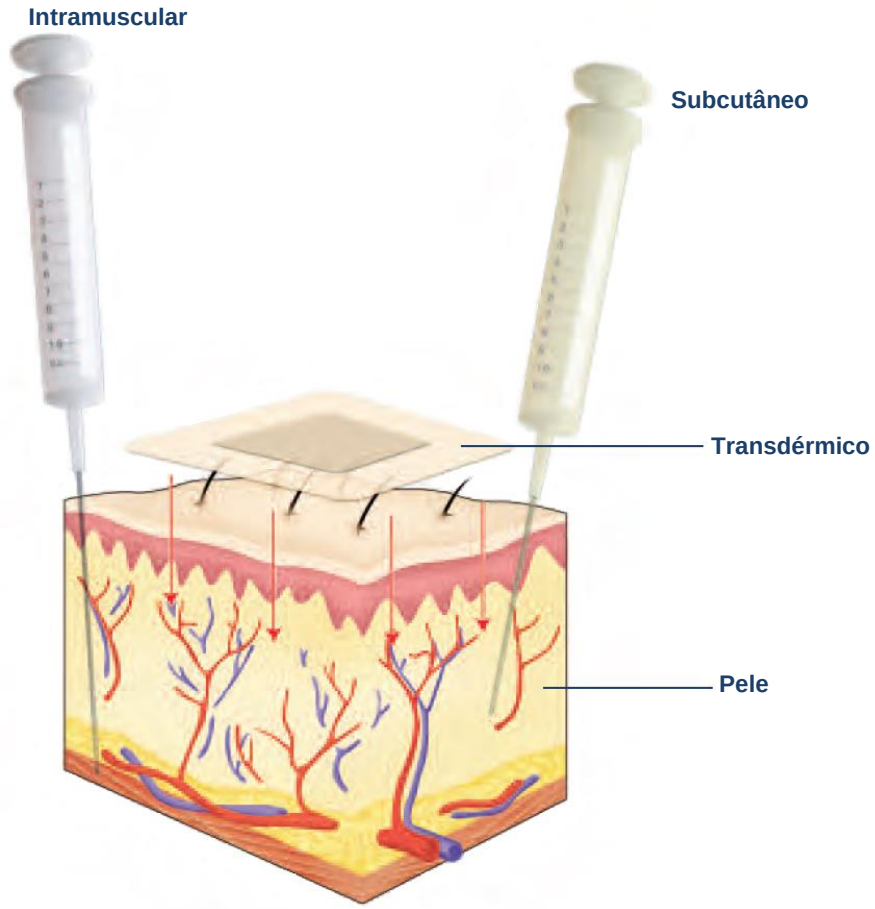
É um enorme investimento para o que parece ser um pequeno ganho e, em parte, explica o alto custo de muitos medicamentos. Por vezes, há problemas que só surgem depois do medicamento chegar ao mercado e muitas pessoas o tomarem rotineiramente. Estes problemas vão desde efeitos secundários irritantes, como a boca seca ou as tonturas, até problemas sérios como hemorragias ou coágulos sanguíneos. O cenário poderia ser mais animador se os cientistas farmacêuticos conseguissem prever melhor o modo como os potenciais medicamentos vão atuar no corpo (uma ciência chamada Farmacodinâmica), bem como os potenciais efeitos secundários desses compostos.

Uma aproximação que pode ajudar é a modelação computacional das propriedades do composto. A modelação computacional pode ajudar os cientistas das companhias farmacêuticas e de biotecnologia a filtrar e abandonar, logo numa fase inicial, qualquer candidato a medicamento que tenha alta probabilidade de se comportar mal no corpo. Isto pode poupar quantidades significativas de tempo e dinheiro.

Existe *software* que pode examinar a estrutura da molécula átomo por átomo e determinar a durabilidade provável do químico dentro dos vários "bairros químicos" do corpo. Será que a molécula se vai degradar facilmente? Como vai reagir o intestino delgado? Dissolve-se facilmente no ambiente aquoso dos fluidos humanos? Será que o medicamento vai poder atravessar a barreira hematoencefálica? As ferramentas computacionais não só aumentam a taxa de êxito da procura de candidatos a medicamentos, como também levam ao desenvolvimento de melhores medicamentos, com menos problemas de segurança.




A vida de um medicamento no corpo. Os medicamentos que são tomados oralmente passam pelo fígado antes de serem absorvidos pela corrente sanguínea. Outras formas de administrar medicamentos evitam a passagem pelo fígado e entram diretamente na corrente sanguínea.




Os medicamentos penetram nas diferentes camadas da pele por via intramuscular, subcutânea ou transdérmica.

básicas da vida do medicamento no corpo: absorção, distribuição, metabolismo e excreção (por vezes abreviadas como ADME). O primeiro passo é a *absorção*. Os medicamentos podem entrar no corpo por diversas vias e são absorvidos quando passam do local de administração para a circulação corporal. Algumas das vias mais comuns de administração de medicamentos são a oral (engolir um comprimido), a intramuscular (levar uma injeção), a subcutânea (injeção de insulina na pele), a intravenosa (receber quimioterapia pelas veias) ou a transdérmica (usar um "selo"). Os maiores obstáculos que os medicamentos enfrentam surgem durante a absorção. Os medicamentos ingeridos são encaminhados por um vaso sanguíneo especial, desde o tubo digestivo até ao fígado, onde uma grande quantidade pode ser destruída pelas enzimas metabólicas durante o chamado "efeito de primeira passagem". Outras vias de administração evitam esta passagem, entrando diretamente na corrente sanguínea ou via a pele ou pulmões.

Uma vez absorvido, o medicamento passa à fase de *distribuição*. Na maior parte das vezes, a corrente sanguínea transporta os medicamentos pelo corpo todo. Durante esta fase, podem ocorrer efeitos secundários, quando um medicamento tem um efeito num órgão que não é o alvo. Para um analgésico, o órgão alvo pode ser um músculo dorido na perna; a irritação do estômago pode ser um efeito secundário. Há muitos fatores que influenciam a distribuição, como a presença de moléculas proteicas e lipídicas no sangue que podem anular a ação da molécula do medicamento se se ligarem a ela.

Os medicamentos destinados ao sistema nervoso central (cérebro e medula espinal) enfrentam um enorme obstáculo: a quase impenetrável barreira hematoencefálica. Esta barricada é feita de uma intrincada rede de capilares cimentados para proteger o cérebro de partículas potencialmente perigosas, como venenos ou vírus. No entanto, os farmacologistas encontraram várias formas de fazer com que alguns medicamentos ultrapassem esta barreira.

Após o medicamento ter sido distribuído pelo corpo e cumprido a sua função, é degradado, ou *metabolizado*. A degradação da molécula geralmente envolve dois passos, que têm lugar maioritariamente na fábrica de processamento químico do corpo: o fígado. O fígado é um local de atividade contínua e frenética, mas cuidadosamente controlada. Tudo o que entra na corrente sanguínea – quer seja engolido, injetado, inalado, absorvido pela pele ou produzido pelo próprio corpo – é transportado para este enorme órgão interno. Aí, as substâncias são químicamente, torcidas, partidas, unidas e transformadas.

## *Os medicamentos e os nossos genes*

O modo como respondemos a um medicamento pode ser bem diferente do do nosso vizinho. Porquê? Apesar de podermos ter a mesma idade e tamanho, provavelmente comemos alimentos diferentes, fazemos mais ou menos exercício e temos diferentes historiais médicos. Mas são os nossos genes, que são diferentes dos de todas as outras pessoas, que realmente nos tornam únicos. Em parte, os nossos genes dão-nos coisas muito óbvias, como o nosso aspeto, maneirismos e outras características que fazem de nós quem nós somos. Os nossos genes também podem afetar o modo como respondemos aos medicamentos que tomamos. O nosso código genético dá instruções ao nosso corpo para produzir milhares de moléculas diferentes chamadas proteínas. Algumas proteínas determinam a cor do cabelo e algumas são enzimas que processam, ou metabolizam, alimentos ou medicamentos. Pequenas variações no código genético humano podem resultar em proteínas que funcionam melhor ou pior quando metabolizam muitos tipos de medicamentos e outras substâncias. Os cientistas usam o termo farmacogenética para descrever a investigação sobre a ligação entre os genes e a resposta aos medicamentos.

Um dos grupos de proteínas importantes cujo código genético varia muito entre as pessoas são as enzimas de "sulfação", que realizam reações químicas no nosso corpo que fazem com que as moléculas sejam mais solúveis em água, para poderem ser facilmente excretadas na urina. As enzimas de sulfação metabolizam muitos medicamentos, mas também atuam em moléculas naturais do corpo, como o estrogénio. As diferenças no código genético para as enzimas de sulfação podem alterar significativamente os níveis no sangue das muitas substâncias diferentes que são metabolizadas por estas enzimas. As mesmas diferenças genéticas também podem aumentar o risco de algumas pessoas desenvolverem certos tipos de cancro cujo crescimento é alimentado por hormonas como o estrogénio.

A farmacogeneticista Rebecca Blanchard, do *Fox Chase Cancer Center*, em Filadélfia, descobriu que pessoas de diferentes etnias têm "grafias" ligeiramente diferentes dos genes das enzimas de sulfação. Testes laboratoriais revelaram que as enzimas de sulfação produzidas a partir de genes com grafias diferentes metabolizam medicamentos e o estrogénio a diferente velocidade. Blanchard e os seus colegas planeiam trabalhar com cientistas que estejam a desenvolver novos medicamentos para que incluam testes farmacogenéticos na fase inicial de procura por novos remédios.

As biotransformações que têm lugar no fígado são realizadas pelas proteínas mais atarefadas do corpo, as enzimas. Todas as nossas células têm uma variedade de enzimas, parte de um reportório que centenas de milhar. Cada enzima está especializada numa função particular. Algumas degradam moléculas, enquanto outras unem pequenas moléculas em longas cadeias. No caso dos medicamentos, o primeiro passo é geralmente fazer com que a substância seja mais fácil de eliminar na urina.

Muitos dos produtos da degradação enzimática, chamados metabolitos, são químicamente menos ativos que a molécula original. Por este motivo, os cientistas referem-se ao fígado como um órgão de desintoxicação. Contudo, ocasionalmente os metabolitos dos medicamentos podem ter atividade química própria – por vezes tão poderosa como a da substância original. Os médicos têm que ter em conta estes efeitos adicionais ao prescreverem certos medicamentos. Quando as enzimas do fígado acabam o "tratamento" ao medicamento, a substância, agora inativa, passa para a fase final no corpo, a *excreção*, quando sai através da urina ou fezes.

## Temporização perfeita

A farmacocinética é um aspeto da Farmacologia que lida com a absorção, distribuição e excreção dos medicamentos. Como seguem as ações dos medicamentos no corpo, os investigadores que se especializam nesta área também têm que prestar atenção a uma outra dimensão: o tempo.

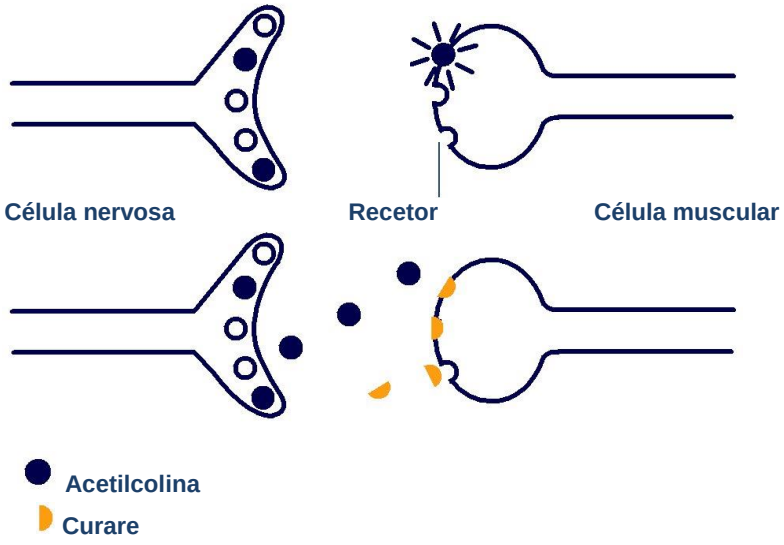
A investigação em farmacocinética usa ferramentas da Matemática. Embora existam métodos de imagiologia sofisticados que podem ajudar a seguir o percurso dos medicamentos pelo corpo, geralmente os cientistas não podem ver onde é que a substância está. Para compensar, muitas vezes usam modelos matemáticos e medições precisas dos fluidos corporais (como o sangue e a urina) para determinarem para onde é que o medicamento vai e qual a quantidade restante de medicamento ou metabolitos depois de processados pelo corpo. Outras sentinelas, como os níveis sanguíneos de enzimas do fígado, podem ajudar a prever qual a taxa de medicamento que vai ser absorvida.

O estudo da farmacocinética também recorre à Química, já que as interações entre medicamento e moléculas corporais são, na verdade, uma série de reações químicas. A compreensão dos encontros químicos entre medicamentos e ambientes biológicos, como o sangue e as superfícies lipídicas das células, é necessária para a previsão da taxa de medicamento que será absorvida pelo corpo. Este conceito, chamado biodisponibilidade, é uma característica decisiva que os químicos e farmacêuticos têm em conta quando desenham medicamentos. Não importa quão bem um medicamento funciona numa simulação laboratorial, ele não será útil se não chegar ao local de ação.

## Encaixar

Embora agora possa parecer óbvio, os cientistas nem sempre souberam que os medicamentos têm alvos moleculares específicos no corpo. Em meados da década de 1880, o fisiologista francês Claude Bernard fez uma descoberta crucial que levou à compreensão deste princípio pelos investigadores. Ao descobrir como é que o químico chamado curare funcionava, Bernard apontou para o sistema nervoso como um novo alvo para a Farmacologia. O curare, um extrato de plantas que paralisa os músculos, tinha sido usado durante séculos pelos Índios da América do Sul para envenenarem pontas de seta. Bernard descobriu que o curare causa paralisia ao bloquear os sinais químicos entre as células nervosas e musculares. As suas descobertas demonstraram que os químicos podem transportar mensagens entre as células nervosas e outros tipos de células.

Desde as experiências de Bernard com o curare, os investigadores têm descoberto muitos mensageiros do sistema nervoso, agora chamados neurotransmissores. Estes mensageiros químicos são apelidados de agonistas, um termo genérico que os farmacologistas usam para indicar que uma molécula desencadeia algum tipo de resposta quando encontra uma célula (como a contração de um músculo ou a libertação de uma hormona).

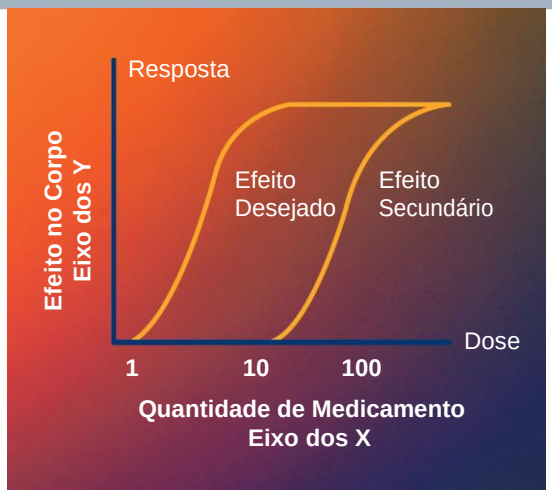



As células nervosas usam um mensageiro químico chamado acetilcolina (esferas preenchidas) para "dizerem" às células musculares para contraírem. O curare (meios círculos) paralisa os músculos ao bloquear a acetilcolina, não permitindo que esta se ligue aos seus recetores nas células musculares.

## *A dose certa*

Um dos princípios mais importantes da Farmacologia e de muita da investigação em geral, é o conceito de "dose-resposta". Tal como o termo implica, esta noção refere-se à relação entre algum efeito (por exemplo, a diminuição da pressão arterial) e a quantidade de medicamento. Os cientistas dão muita importância aos dados de dose-resposta porque estas relações matemáticas significam que um medicamento está a funcionar de acordo com uma interação específica entre diferentes moléculas do corpo.

Por vezes, são precisos anos para descobrir exatamente quais as moléculas que estão a interagir, mas quando se testa um potencial medicamento, os investigadores devem primeiro mostrar numa experiência que três coisas são verdadeiras. Primeiro, se o medicamento não está presente, não há efeito. No nosso exemplo, isso significa que a pressão arterial não se altera. Segundo, acrescentar mais medicamento (até um certo ponto), provoca um incremento no efeito (com mais medicamento, menor pressão arterial). Terceiro, a remoção do medicamento, ou o mascarar da sua ação com uma molécula que o bloqueie, significa que não há efeito. Geralmente, os cientistas mostram estes dados num gráfico. Uma "curva de dose-resposta" típica demonstra os efeitos (eixo vertical) do que acontece quando se acrescenta mais medicamento à experiência (eixo horizontal).




As curvas de dose-resposta determinam a quantidade de medicamento (eixo dos X) que causa um determinado efeito, ou um efeito secundário, no corpo (eixo dos Y).

Um dos primeiros neurotransmissores a ser identificado foi a acetilcolina, que provoca a contração muscular. O curare atua "fazendo a célula pensar" que *ele* é a acetilcolina. Ao encaixar (não tão bem, mas encaixando) nas moléculas recetoras da célula muscular, o curare impede que a acetilcolina se ligue e "entregue" a sua mensagem. Se não há acetilcolina, não há contração e os músculos ficam paralizados.

A maioria dos medicamentos exerce o seu efeito ao entrar em contacto com recetores na superfície da célula. Pense numa interação agonista-recetor como uma chave que encaixa numa fechadura. Ao inserir uma chave numa fechadura, fazemos com que o fecho gire e a porta se abra. Os agonistas abrem portas celulares (recetores) e este é o primeiro passo da comunicação entre o exterior e o interior da célula, que contém todas as "minimáquinas" que fazem com que a célula funcione. Os cientistas já identificaram centenas de recetores. Como os recetores têm um papel decisivo no controlo da atividade das células, são alvos comuns para o desenho de novos medicamentos.

O curare é um exemplo de uma molécula antagonista. Os medicamentos que atuam como antagonistas competem com os agonistas naturais pelos recetores, mas atuam apenas como uma armadilha, congelando o recetor e impedindo o seu uso pelo agonista. Muitas vezes, os investigadores querem bloquear as respostas celulares, como o aumento da pressão arterial ou o aumento dos batimentos cardíacos. Por esse motivo, muitos medicamentos são antagonistas, desenhados para bloquear respostas celulares hiperativas.

A chave para que os agonistas encaixem no recetor está na

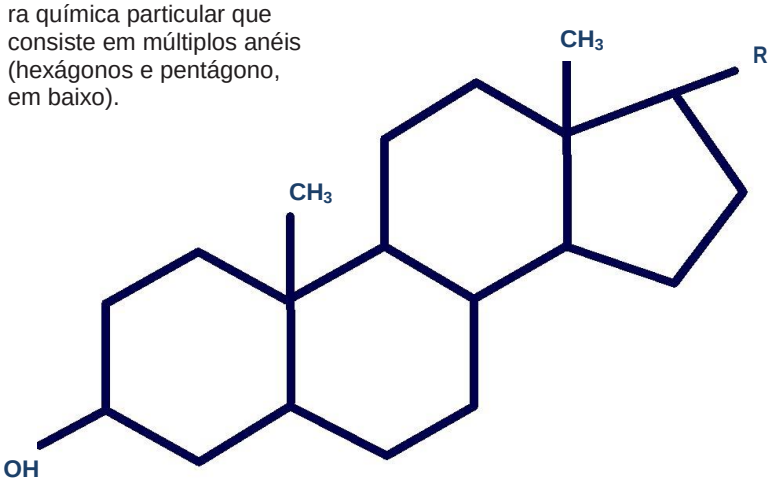
sua *forma*. Os investigadores que estudam o modo como os medicamentos e outros químicos exercem o seu efeito em órgãos específicos – no coração, nos pulmões, nos rins, etc. – estão muito interessados na forma das moléculas. Alguns medicamentos têm efeitos amplos porque encaixam em recetores de muitos tipos diferentes de células. Alguns efeitos secundários, como a boca seca ou uma redução na pressão arterial, podem resultar do encontro de um medicamento com recetores em locais que não são o seu alvo. Um dos principais objetivos dos farmacologistas é reduzir esses efeitos secundários, desenvolvendo medicamentos que se liguem apenas aos recetores das células alvo.

É muito mais fácil dizê-lo do que fazê-lo. Embora os agonistas encaixem perfeitamente na forma do recetor, também é possível que outras moléculas os desativem. Este tipo de interações inesperadas e inespecíficas podem causar efeitos secundários. Também podem afetar a disponibilidade do medicamento no corpo.

## *Esteroides para a cirurgia*

Na cultura atual, a palavra "esteroide" faz-nos recordar as drogas tomadas pelos atletas para aumentarem a sua força e desempenho físico. Mas, na verdade, esteroide é o nome químico que se dá a qualquer substância que tenha uma estrutura química característica, que consiste em múltiplos anéis de átomos ligados. Alguns exemplos de esteroides incluem a vitamina D, o colesterol, o estrogénio e a cortisona – moléculas que são fundamentais para a boa manutenção do corpo. Há vários esteroides que têm papéis importantes no sistema reprodutor e na estrutura e função das membranas. Os investigadores também descobriram que os esteroides podem estar ativos no cérebro, onde afetam o sistema nervoso. Deste modo, alguns esteróides podem ser usados como anestésicos, medicamentos que têm um efeito sedativo sobre a pessoa antes de uma cirurgia, reduzindo temporariamente as funções cerebrais.

Douglas Covey, da *Washington University*, em St. Louis, Missouri, descobriu novos papéis para vários desses neuroesteroides, que alteram a atividade elétrica no cérebro. A investigação de Covey mostra que os neuroesteroides podem ativar ou reduzir a atividade dos recetores que comunicam a mensagem do neurotransmissor chamado gama-aminobutirato (ou GABA). A função principal deste neurotransmissor é diminuir a atividade elétrica no cérebro. Covey e outros cientistas descobriram que os esteroides que ativam os recetores do GABA diminuem ainda mais a atividade cerebral, fazendo destes esteroides bons candidatos a anestésicos. Covey está também a investigar o potencial de esteroides neuroprotetores na prevenção dos danos causados nas células nervosas por certas doenças neurodegenerativas.




▼Um esteroide é uma molécula com uma estrutura química particular que consiste em múltiplos anéis (hexágonos e pentágono, em baixo).

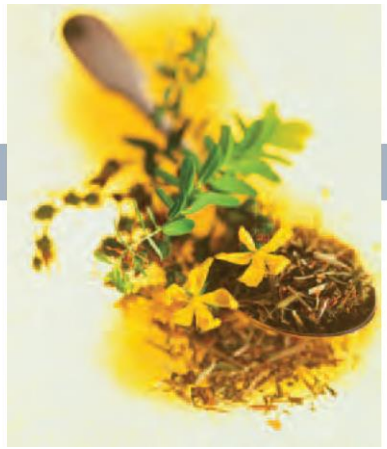
## Do laboratório para o hospital: Farmacologia clínica

A prescrição de medicamentos é uma ciência complicada e requer dos médicos uma cuidadosa consideração de muitos fatores. O nosso médico pode medir ou determinar muitos desses fatores, como o peso e a dieta. Mas, outro fator chave são as interações medicamentosas. Já sabemos que sempre que vamos ao médico, ele ou ela nos vai perguntar se estamos a tomar outro medicamento e se temos alguma alergia ou reações adversas a algum medicamento.

As interações entre diferentes medicamentos no corpo, e entre medicamentos e alimentos ou suplementos alimentares, podem ter uma influência significativa, por vezes "enganando" o nosso corpo, que "pensa" que tomámos mais ou menos medicamento do que na realidade tomámos.

Ao medir as quantidades de um medicamento no sangue ou na urina, os farmacologistas clínicos podem calcular o modo como a pessoa está a processar o medicamento. Geralmente, esta importante análise envolve equações matemáticas, que têm em conta muitas variáveis diferentes. Algumas das variáveis incluem as propriedades químicas e físicas do medicamento, a quantidade total de sangue no corpo da pessoa, a idade e massa corporal do indivíduo, a saúde do seu fígado e rins e os outros medicamentos que esteja a tomar. Os farmacologistas clínicos também medem os metabolitos do medicamento para estimarem a quantidade de medicamento no corpo da pessoa. Por vezes, os médicos começam por dar aos pacientes uma "dose de ataque" (uma grande quantidade), seguida posteriormente de doses menores. Esta aproximação resulta porque dá ao corpo uma dose suficiente de medicamento antes de este ser metabolizado (degradado) em frações inativas, havendo uma maior probabilidade do medicamento cumprir a sua função.

### *Os medicamentos da Natureza*

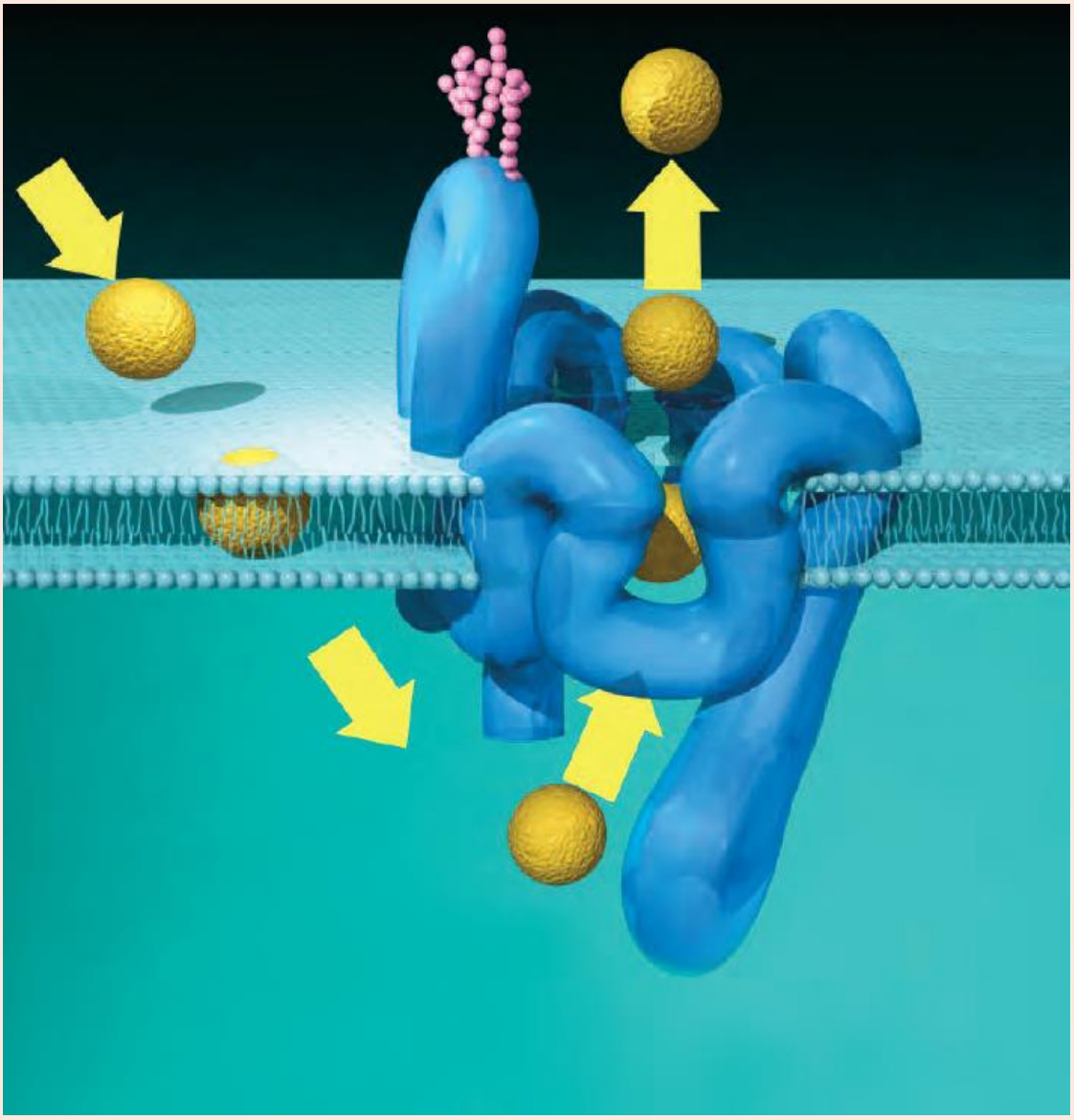


Artemísia para as enxaquecas, alho para doenças cardíacas, hipericão para a depressão. Estes são apenas algumas das muitas substâncias "naturais" ingeridas por milhões de americanos para o tratamento de uma variedade de problemas de saúde. O uso dos chamados medicamentos alternativos está generalizado, mas poderá surpreender-se ao saber que os investigadores não sabem, na maior parte dos casos, como é que as plantas funcionam – e se é que funcionam – no corpo humano.

As plantas não estão reguladas pela *Food and Drug Administration* e os cientistas não fizeram estudos cuidadosos que avaliem a sua segurança e eficácia. Ao contrário de muitos medicamentos, as plantas contêm muitos – por vezes milhares – de ingredientes. Embora alguns estudos em pequena escala tenham confirmado a utilidade de certas plantas, como a artemísia, outros produtos herbais não são eficazes e podem até ser perigosos. Por exemplo, estudos recentes sugerem que o hipericão não traz qualquer benefício para o tratamento da depressão. Para além disso, como as plantas são misturas complicadas, com muitos componentes ativos, podem interferir com o metabolismo corporal de outros medicamentos, como alguns tratamentos para o HIV e as pílulas anticoncetivas.

# *Toca a bombear*

As bactérias têm uma estranha capacidade de se defenderem dos antibióticos. Ao tentarem perceber porque é que isto acontece, os cientistas notaram que os antibióticos que matam as bactérias de diferentes modos podem ser impedidos pelas bactérias que deveriam destruir. Um dos motivos, diz Kim Lewis, da *Northeastern University*, em Boston, pode residir nas próprias bactérias. Os microorganismos têm sistemas de ejeção chamados bombas de efluxo de resistência a multidrogas (MDR) – enormes proteínas que atravessam a superfície das membranas celulares. Os investigadores acham que eles têm as bombas MDR principalmente para autodefesa. As bombas são usadas para monitorizar os químicos que entram e para expulsar aqueles que possam ser perigosos para as bactérias.



©LINDA S. NYE

Lewis sugere que as plantas, que produzem muitas moléculas que matam bactérias, foram ficando mais "espertas" com o passar do tempo, desenvolvendo formas de as "despistar". Ele suspeita que a evolução tem levado as plantas à produção de químicos naturais que bloqueiam as bombas MDR, ultrapassando este sistema de defesa bacteriano. Lewis testou esta ideia começando por inativar o gene da bomba MDR na bactéria comum *Staphylococcus aureus (S. aureus)*. Depois, ele e os colegas expuseram a bactéria alterada a um antibiótico muito fraco chamado berberina, que tinha sido quimicamente extraído da bérberis. A berberina geralmente não é efetiva contra a *S. aureus*, mas foi letal para as bactérias que não tinham a bomba MDR. Para além disso, Lewis descobriu que a berberina também matava bactérias inalteradas, desde que estivesse presente um outro químico da bérberis que inibe as bombas MDR. Lewis sugere que, ao administrar inibidores das bombas MDR em conjunto com os antibióticos, os médicos podem levar a melhor sobre os micro-organismos causadores de doenças.

As bombas MDR não existem só nos micróbios. Virtualmente, todos os seres vivos têm bombas MDR, incluindo os sere humanos. No corpo humano, as bombas MDR servem muitos propósitos e podem, por vezes, frustrar o esforço em levar os medicamentos onde eles são necessários. Os medicamentos de quimioterapia, por exemplo, são muitas vezes expulsos das células cancerosas por bombas MDR existentes nas membranas celulares. As bombas MDR nas membranas de todo o corpo – no cérebro, no trato digestivo, no fígado e rins – têm importantes papéis no movimento de entrada e saída das células de moléculas naturais do corpo, como as hormonas.

A farmacologista Mary Vore, da *University of Kentucky*, em Lexington, descobriu que certos tipos de bombas MDR não funcionam corretamente durante a gravidez e ela suspeita que o estrogénio e outras hormonas da gravidez possam ser parcialmente responsáveis por isso. Vore tem-se esforçado por determinar se a bomba MDR tem uma malformação nas mulheres grávidas que têm colestase intra-hepática da gravidez (CIHG). A CIHG é um problema relativamente raro, mas que por vezes surge durante o terceiro trimestre e que pode causar grande desconforto, como comichões severas e náuseas, ao mesmo tempo que coloca em risco o feto em crescimento. A investigação de Vore sobre a função das bombas MDR pode também levar a melhorias na terapia para mulheres grávidas.

Muitas moléculas corporais e medicamentos (bolas amarelas) encontram bombas de efluxo de resistência a multidrogas (a azul) depois de passarem por uma membrana celular.

## Compreendeste?

Explica a diferença entre um agonista e um antagonista.

Como é que o sumo de toranja afeta os níveis de certos medicamentos no sangue?

O que é que um farmacologista representa nos eixos vertical e horizontal de um gráfico de dose-resposta?

Nomeia um dos potenciais riscos associados à toma de produtos herbais.

Quais são as quatro fases da vida de um medicamento no corpo?

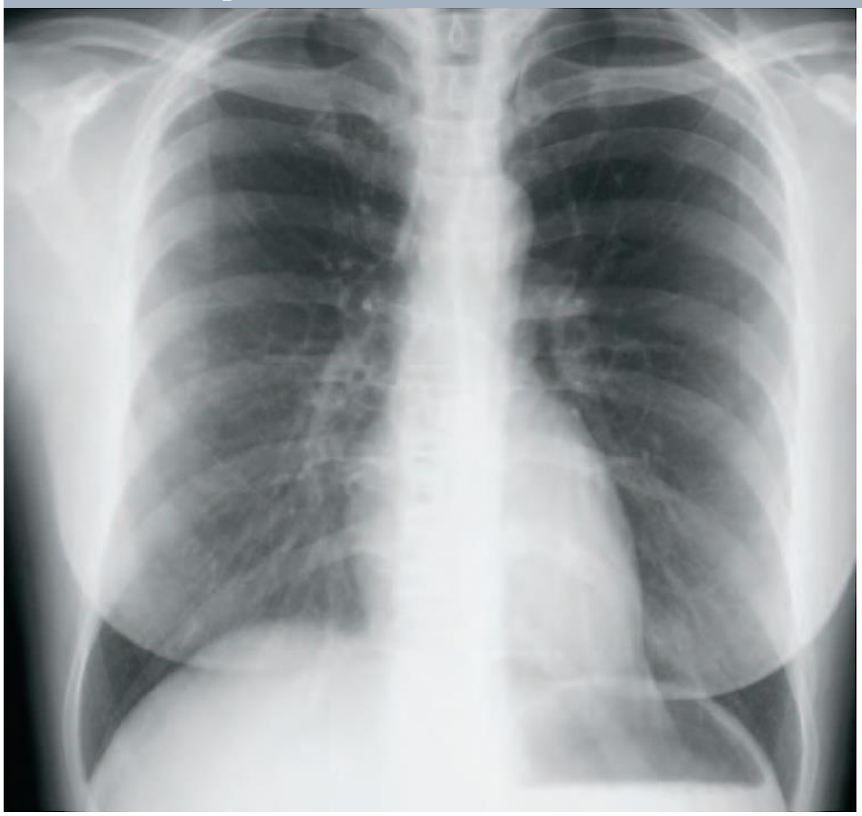
# *Corpo, cura-te a ti mesmo*

Os cientistas começaram a interessar-se pelo funcionamento do corpo humano durante a "revolução científica" dos séculos XV e XVI. Estes primeiros estudos levaram à descrição dos sistemas digestivo, respiratório, nervoso e excretor. Com o tempo, os cientistas começaram a pensar no corpo como sendo um tipo de máquina que usa uma série de reações químicas para converter alimento em energia.

## A máquina do corpo

Os cientistas ainda pensam no corpo como uma máquina bem oleada (ou como um conjunto de máquinas), alimentada por um sistema de controlo chamado metabolismo. A conversão do alimento em energia integra reações químicas que se dão simultaneamente por todo o corpo, para assegurar que cada órgão tem nutrientes suficientes e que está a desempenhar corretamente o seu papel. Um importante princípio, central ao metabolismo, é que a unidade básica do corpo é a célula. Como se de um corpo em miniatura se tratasse, cada célula está rodeada por uma pele, chamada membrana. Cada célula

## *Descoberta por acidente*



O trabalho de um cientista é muitas vezes associado à construção de um puzzle. Com calma e método, uma por uma, as peças vão encaixando para formar uma bela imagem. Embora a investigação seja um puzzle, a analogia com o jogo falha. A verdade é que que os cientistas não têm a caixa do puzzle para saberem qual é o aspeto que a imagem final deve ter. Se soubermos o resultado de uma experiência à partida, então ela não é realmente uma experiência.

Ser cientista implica trabalho duro, mas a maioria dos investigadores adora a liberdade de explorar as suas curiosidades. Testam ideias metodicamente, encontram respostas para novos problemas e todos os dias têm novos desafios. Mas os investigadores têm que manter os olhos e ouvidos abertos para as surpresas. Por vezes, a sorte ganha e fazem-se grandes descobertas "por acidente". A descoberta das vacinas, dos raios-X e da penicilina aconteceram quando um cientista esteve disposto a dizer, "Humm, porque será que…" e seguiu o trilho de uma descoberta inesperada.

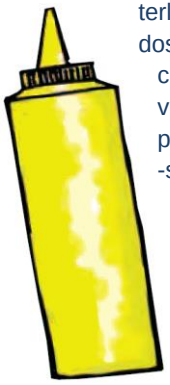
contém também minúsculos órgãos, chamados organelos, que realizam tarefas metabólicas específicas.

A célula é dirigida por um "centro de comando", o núcleo, onde residem os genes que herdamos dos nossos pais. Os nossos genes – o nosso manual de instruções corporal personalizado – são mantidos em segurança em "pacotes" chamados cromossomas. Cada uma das nossas células tem um conjunto idêntico de 46 cromossomas, 23 herdados da nossa mãe e 23 do nosso pai.

Um tipo importante de metabolismo que ocorre constantemente nos nossos corpos é a leitura e interpretação dos genes para fazer proteínas. Estas proteínas são a base de milhões de reações químicas que dirigem o nosso corpo. As proteínas têm papéis estruturais, mantendo a forma adequada das células. As proteínas também funcionam como enzimas, que aceleram as reações químicas – sem a ajuda das enzimas, muitas reações demorariam anos a acontecer.

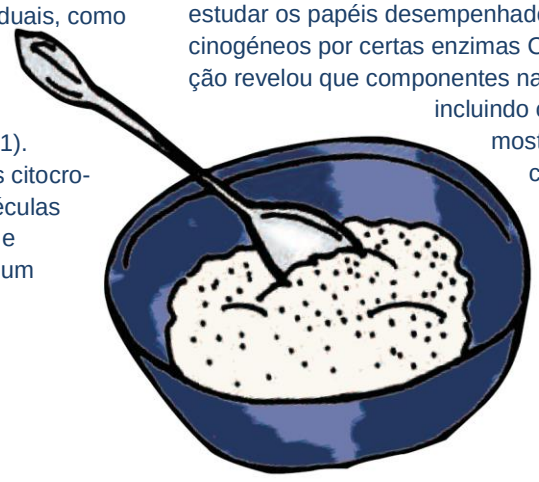
## *Vai uma colherada?*

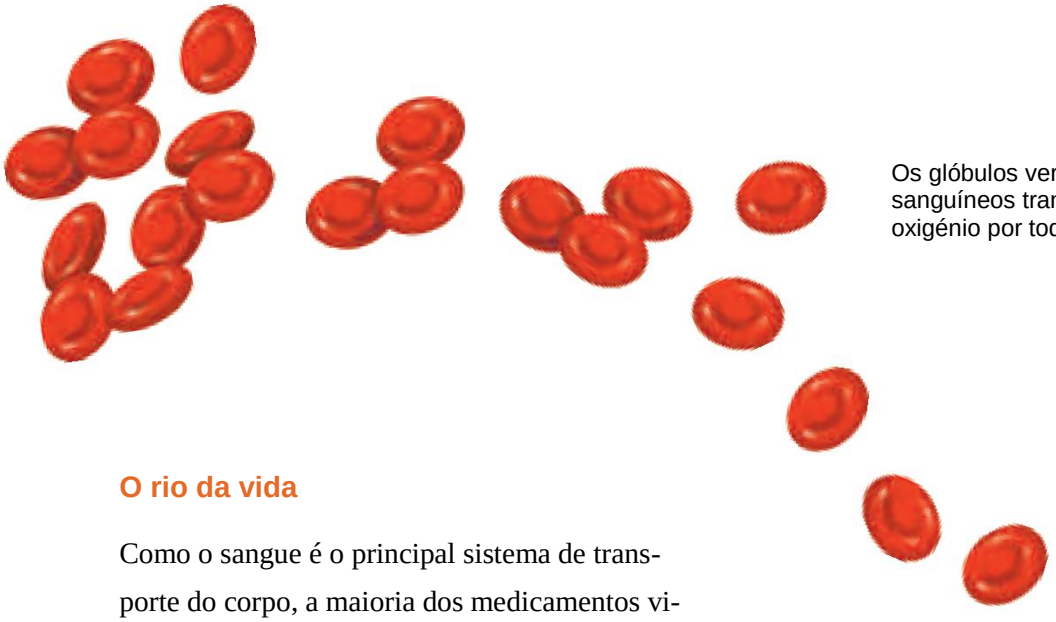
O nosso corpo é um modelo de economia. O metabolismo – o modo do nosso corpo obter energia e partes corporais a partir da água e alimento – tem lugar em todas as células de todos os órgãos. O metabolismo é constituído por vias complexas e interligadas de sinais celulares que ligam todos os sistemas que fazem com que o corpo funcione. Por este motivo, os investigadores têm problemas em compreender o processo, porque deparam-se muitas vezes com o estudo de apenas uma parte ou de algumas partes de cada vez. Contudo, os cientistas já aprenderam muito ao focarem-se em vias metabólicas individuais, como as do fabrico de moléculas reguladoras importantes chamadas prostaglandinas (veja a página 21).



As importantes enzimas chamadas citocromo P450 (CYP 450) processam moléculas essenciais como algumas hormonas e vitaminas. As enzimas CYP 450 são um grande foco para os farmacologistas porque metabolizam (quer degradando, quer ativando) centenas de medicamentos e substâncias naturais. Os cientistas que se especializam em Farmacogenética (veja a página 8) já descobriram que o código genético humano contém muitas "grafias" diferentes nos genes da CYP 450, o que resulta em proteínas CYP 450 com grande variação nos níveis de atividade. Algumas enzimas CYP 450 também metabolizam carcinogéneos, fazendo com que estes químicos se tornem ativos e mais propensos a causar cancro.

A toxicologista Linda Quattrochi, da *University of Colorado*, em Denver, e do *Health Sciences Center* está a estudar os papéis desempenhados no metabolismo de carcinogéneos por certas enzimas CYP 450. A sua investigação revelou que componentes naturais de alguns alimentos, incluindo o rábano, as laranjas, a mostarda e o chá verde, parecem proteger o corpo bloqueando a ativação enzimática de carcinogénios pela CYP 450.





Os glóbulos vermelhos sanguíneos transportam oxigénio por todo o corpo

## O rio da vida

Como o sangue é o principal sistema de transporte do corpo, a maioria dos medicamentos viaja por esta via. Os medicamentos podem chegar à corrente sanguínea de diversas formas, incluindo o rico abastecimento de vasos sanguíneos da pele. É possível que se lembre que, quando era criança, tinha medo quando via sangue a jorrar de um joelho esfolado. Hoje sabe que essa noção simplista de a pele ser aquilo que "mantém tudo dentro" não é muito correta. Sobrevivemos sem problema aos arranhões porque o sangue contém moléculas "mágicas" que podem formar um coágulo poucos minutos depois da queda. O sangue é uma mistura rica que contém glóbulos vermelhos transportadores de oxigénio e glóbulos brancos de combate às infeções. As células sanguíneas estão suspensas num líquido aquoso chamado plasma, que

## *Queimaduras: Mais do que a pele*

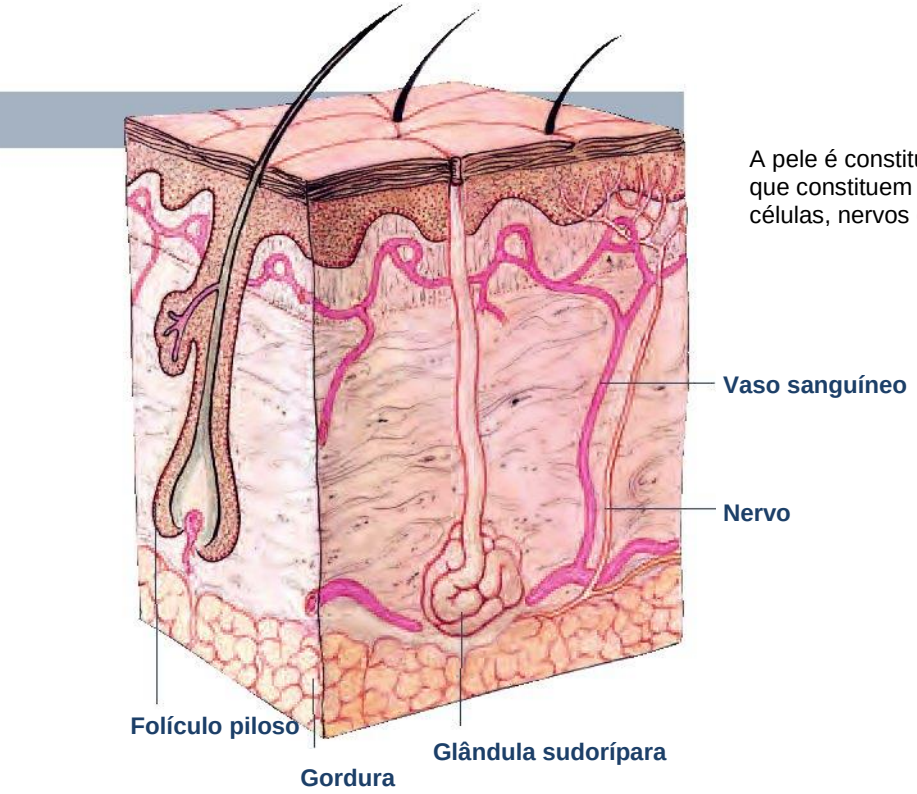
Mais do que ser uma cobertura protetora, a pele é uma rede altamente dinâmica de células, nervos e vasos sanguíneos. A pele tem um papel importante na preservação do balanço hídrico e na regulação da temperatura e sensações corporais. As células imunitárias da pele ajudam o corpo a prevenir e combater doenças. Quando nos queimamos, todas estas proteções ficam em perigo. A perda de pele induzida por queimaduras pode dar às bactérias e outros microorganismos um fácil acesso aos fluidos ricos em nutrientes que atravessam o nosso corpo, ao mesmo tempo que permite a saída rápida desses fluidos. Se perder muitos fluidos, o paciente queimado pode entrar em choque, portanto os médicos têm que substituir a pele perdida em queimaduras graves o mais rapidamente possível.

No caso de as queimaduras cobrirem uma área significativa do corpo, os cirurgiões têm que fazer rapidamente duas coisas: retirar a pele queimada e depois cobrir o tecido que fica desprotegido. Os cientistas demoraram décadas a descobrir estes passos importantes no cuidado imediato de um paciente queimado, à medida que faziam experiências cuidadosas para perceberem como é que o corpo reagia às queimaduras. No início dos anos 1980, os investigadores que estavam a fazer este trabalho desenvolveram a primeira versão de uma cobertura artificial para a pele chamada Integra® Dermal Regeneration Template™, que os médicos usam para envolver a área onde a pele queimada foi removida. Hoje, a Integra® Dermal Regeneration Template™ é usada no tratamento de doentes queimados por todo o mundo.

contém proteínas coagulantes, eletrólitos e muitas outras moléculas importantes. O sangue também transporta proteínas e hormonas, como a insulina e o estrogénio, nutrientes de vários tipos e dióxido de carbono e outros produtos cujo destino é a saída do corpo.

Embora a corrente sanguínea possa parecer uma via rápida para levar o medicamento necessário ao órgão doente, um dos principais problemas é fazer com que o medicamento chegue ao órgão *correto*. Em muitos casos, os medicamentos acabam onde não são necessários e causam efeitos secundários, como já mencionámos. Para além disso, os medicamentos deparam-se com muitos obstáculos enquanto viajam pela corrente sanguínea. Alguns "perdem-se" quando se ligam a certas proteínas do sangue, efectivamente ficando "fora de serviço".

Foram os fisiologistas que originalmente propuseram a ideia de que todos os processos internos funcionam em conjunto para manter o corpo num estado de equilíbrio. A corrente sanguínea liga todos os órgãos, permitindo que estes trabalhem de modo coordenado. Há dois sistemas que são particularmente interessantes para os fármacologistas: o sistema nervoso (que transmite sinais elétricos a longas distâncias) e o sistema endócrino (que envia mensagens através das hormonas). Estes dois sistemas são alvos chave para medicamentos.

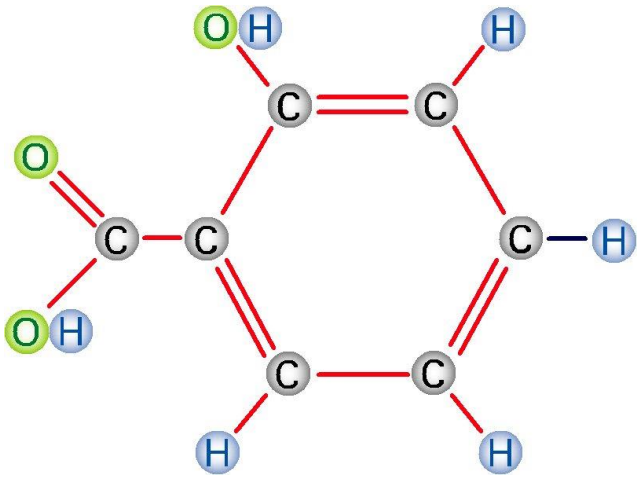



A pele é constituída por três camadas, que constituem uma rede dinâmica de células, nervos e vasos sanguíneos.

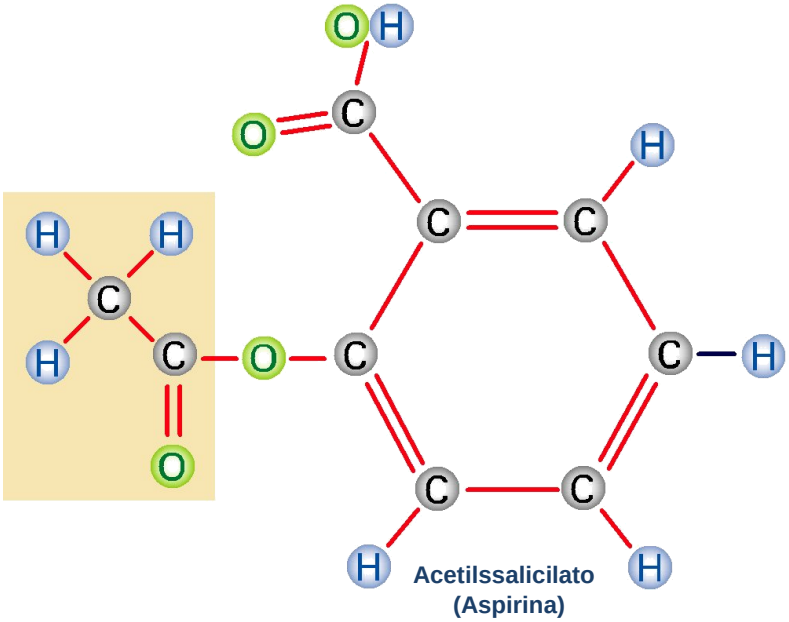
## Sem dor, é melhor

Tal como os efeitos do curare na acetilcolina, as interações entre outro medicamento – a aspirina – e o metabolismo ajudam a compreender o funcionamento do corpo. Este pequeno comprimido branco tem sido um dos medicamentos mais usados na história e muitos dizem até que lançou toda a indústria farmacêutica.

Como medicamento, a aspirina tem 100 anos. No entanto, na sua forma mais primitiva, a aspirina é muito mais antiga. A casca do salgueiro-branco contém uma substância chamada salicilina, um antídoto para a febre e dores de cabeça conhecido desde o tempo do médico grego Hipócrates, por volta do ano 400 A.C. O corpo converte a salicilina numa substância acídica chamada salicilato. Apesar da sua utilidade desde tempos antigos, os primeiros registos indicam que o salicilato causava grandes danos no estômago das pessoas que ingeriam este químico natural. No final dos anos




**Salicilato**




**Acetilssalicilato (Aspirina)**

►O acetilssalicilato é a atual aspirina. A adição de uma etiqueta química chamada grupo acetil (caixa amarela, à direita) a uma molécula derivada da casca de salgueiro-branco (o salicilato, em cima) faz com que a molécula seja menos acídica (e mais suave com o revestimento do tubo digestivo), mas ainda assim eficiente no alívio da dor.

1800, uma descoberta científica transformou o salicilato derivado do salgueiro-branco num medicamento mais amigo do corpo. Felix Hoffman, um cientista da Bayer®, descobriu que a adição de uma etiqueta química, chamada grupo acetil, ao salicilato (veja a figura na página 20), fazia com que a molécula fosse menos acídica e um pouco mais suave para o estômago. Mas a alteração química não parecia diminuir a capacidade do medicamento no alívio da dor do reumatismo do seu pai. Esta molécula, o acetilsalicilato, é a atual aspirina.

A aspirina funciona pelo bloqueio da produção de moléculas mensageiras chamadas prostaglandinas. Devido aos muitos papéis importantes que têm no metabolismo, as prostaglandinas são alvos importantes para medicamentos e são muito interessantes para os farmacologistas. As prostaglandinas podem ajudar os músculos a relaxarem, a dilatar os vasos sanguíneos, podem provocar febre quando somos infetados por uma bactéria e também dirigem o sistema imunitário, ao estimularem o processo chamado inflamação. Queimaduras solares, picadas de abelha, tendinites e artrites são só alguns exemplos da inflamação dolorosa causada pela libertação de certos tipos de prostaglandinas em resposta a uma lesão.

A inflamação leva à dor na artrite.

A aspirina pertence a um variado grupo de medicamentos chamados AINEs, a sigla para o longo título de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides. Outros medicamentos que pertencem a esta grande classe são, por exemplo, o Brufen®, o Naprosyn® e muitos outros analgésicos. Todos estes medicamentos partilham a capacidade da aspirina para reduzir a produção de prostaglandinas, bloqueando uma enzima chamada ciclo-oxigenase. Conhecida como COX, esta enzima é uma peça decisiva no metabolismo e função imune do corpo.

A COX produz prostaglandinas e outras moléculas semelhantes, conhecidas como eicosanoides, a partir de uma molécula chamada ácido araquidónico. Com um nome derivado da palavra grega *eikos*, que significa "vinte", cada eicosanoide contém 20 átomos de carbono.

Também já deve ter ouvido falar num popular analgésico, o paracetamol (Ben-U-Ron®), que é famoso por aliviar a febre e dores de cabeça. Contudo, os cientistas não consideram o paracetamol um AINE porque não diminui a inflamação *(recorde que parte de AINE significa "anti-inflamatório").* Se as nossas articulações estão doridas devido a uma longa caminhada para a qual não estávamos bem em forma, a aspirina ou o Naprosyn podem ser melhor opção que o Ben-U-Ron, porque a inflamação é o que está a causar a dor.

Para compreender como é que enzimas como a COX funcionam, alguns farmacologistas usam técnicas biofísicas especiais e raios-X para determinarem a forma tridimensional das enzimas. Este tipo de experiência dá-nos informação sobre a função da molécula ao fornecer uma imagem clara de como as curvas e dobras de uma enzima (geralmente uma proteína ou um grupo de proteínas em interação) a ajudam a cumprir a sua tarefa. No desenvolvimento de medicamentos, uma aproximação bem sucedida tem sido o uso desta informação para desenhar engodos que bloqueiem enzimas como a COX. Os estudos estruturais que revelaram a forma das enzimas COX levaram a uma nova classe de medicamentos para o tratamento da artrite. Os investigadores desenharam estes medicamentos de modo a que se ligassem selectivamente a um tipo particular de enzima COX, a enzima COX-2.

Ao desenharem medicamentos que têm como alvo apenas uma das formas de uma enzima como a COX, os farmacologistas podem criar remédios que impedem a inflamação, mas que têm menos efeitos secundários. Por exemplo, o mau estar no estômago é um dos efeitos secundários comuns causados pelo uso de AINEs que bloqueiam as enzimas COX. Estes efeitos secundários resultam do facto dos AINEs se ligarem a diferentes tipos de enzimas COX – cada um dos quais tem uma forma ligeiramente diferente. Uma destas enzimas é a COX-1. Enquanto que, tanto a COX-1 como a COX 2 geram

prostaglandinas, a COX-2 incrementa a produção de prostaglandinas nos tecidos doridos e inflamados, como as articulações com artrite. Em contraste, a COX-1 produz prostaglandinas que protegem o tubo digestivo e o bloqueio da produção destas prostaglandinas protetoras pode levar a danos do estômago (até mesmo hemorragias e úlceras). Muito recentemente, os cientistas acrescentaram um novo capítulo à estória da COX, ao identificarem a COX-3, que pode ser o muito procurado alvo molecular do paracetamol. A continuação da investigação vai ajudar os farmacologistas a perceberem melhor como é que o paracetamol e os AINEs atuam no corpo.

## O nosso exército imunitário

Os cientistas já sabem muito sobre os sistemas de órgãos do corpo, mas muito ainda está por descobrir. Para desenharem medicamentos "inteligentes", que atuem nas células doentes e não nas saudáveis, os investigadores precisam de os compreender ainda melhor. Há um sistema, em particular, que ainda intriga os cientistas: o sistema imunitário.

Embora os investigadores tenham acumulado um vasto conhecimento sobre o modo como o nosso corpo combate as doenças usando os glóbulos brancos e milhares de armas químicas naturais, há um dilema básico que ainda persiste: como é que o corpo sabe o que combater? O sistema imunitário está constantemente à procura de invasores externos e é extremamente sensível a qualquer intruso

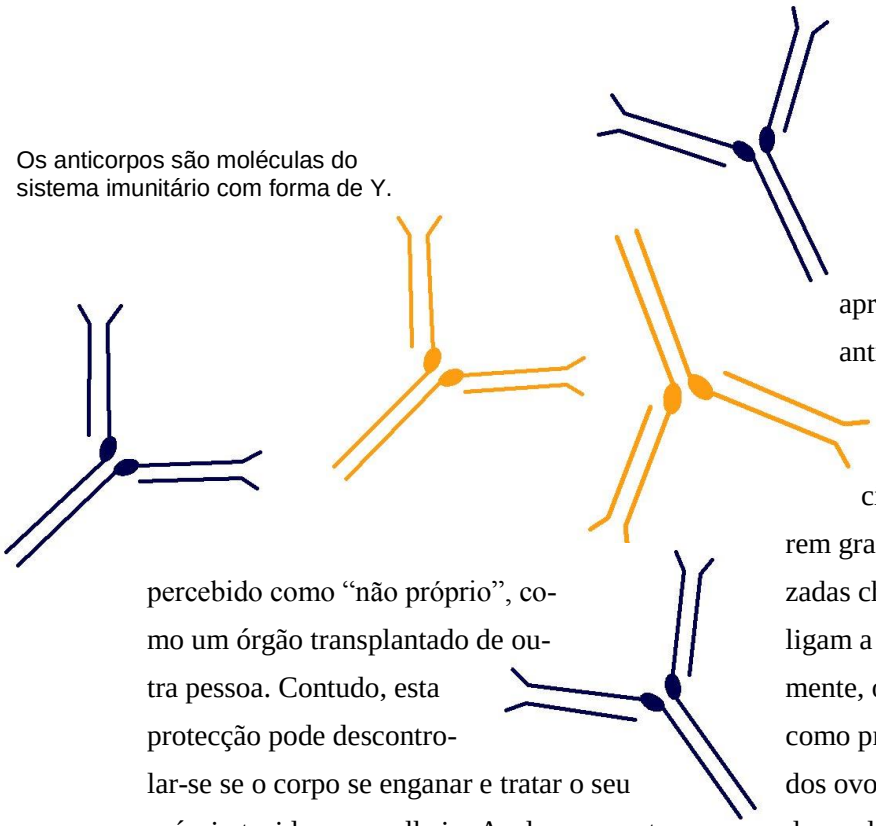
## *O "Anti" Regime*

Os medicamentos de venda livre para o tratamento da dor, febre e inflamação têm muitos usos. Estes são alguns dos termos usados na descrição dos efeitos particulares desses medicamentos:

ANTIPIRÉTICO — este termo significa que o medicamento reduz a febre; provém da palavra grega *pyresis*, que significa "fogo".

ANTI-INFLAMATÓRIO — esta palavra descreve a capacidade do medicamento para reduzir a inflamação, que causa dor e inchaço; vem da palavra latina *flamma*, que significa "chama".

ANALGÉSICO — esta descrição refere-se à capacidade de um medicamento tratar a dor; vem da palavra grega *algos*, que significa "dor".



Os anticorpos são moléculas do sistema imunitário com forma de Y.

percebido como "não próprio", como um órgão transplantado de outra pessoa. Contudo, esta protecção pode descontrolar-se se o corpo se enganar e tratar o seu próprio tecido como alheio. As doenças autoimunes, nas quais o sistema imunitário erroneamente ataca e destrói tecido corporal que crê ser alheio, podem ter consequências terríveis. O poderoso exército imunitário apresenta obstáculos significativos para os farmacologistas que estão a tentar criar novos medicamentos. Mas, alguns cientistas observaram o sistema imunitário sob uma perspetiva diferente. Porque não ensinar o corpo a lançar um ataque às suas próprias células doentes? Muitos investigadores estão a investigar a imunoterapia como método de tratamento para uma ampla gama de problemas de saúde, especialmente o cancro. Com os avanços na biotecnologia, os investigadores são agora capazes de desenhar anticorpos (a nossa primeira linha de agentes de defesa do sistema imunitário) modificados em laboratório.

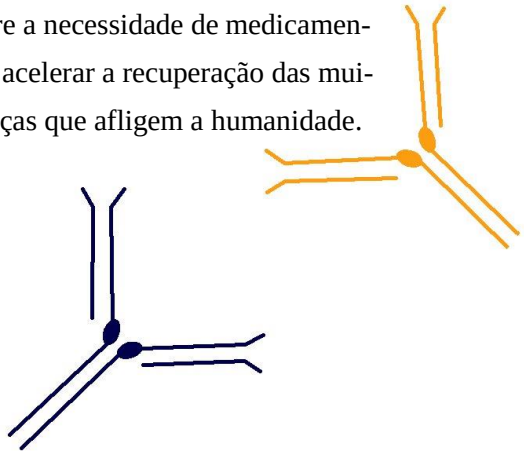
Os anticorpos são proteínas admiravelmente específicas, que procuram e marcam como sendo para destruir, qualquer coisa que elas não reconheçam como pertencente ao corpo. Os cientistas já aprenderam a juntar células fabricantes de anticorpos com células que crescem e se dividem continuamente. Esta estratégia cria "fábricas" celulares que funcionam ininterruptamente para produzirem grandes quantidades de moléculas especializadas chamadas anticorpos monoclonais, que se ligam a certos alvos e os destroem. Recentemente, os investigadores também descobriram como produzir anticorpos monoclonais na clara dos ovos de galinha. Isto pode reduzir os custos de produção destes remédios cada vez mais importantes.

Os médicos já estão a usar anticorpos monoclonais terapêuticos para atacarem tumores. Um medicamento chamado Rituxan® foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado pela *Food and Drug Administration* para o tratamento de cancro. Este anticorpo monoclonal tem como alvo uma "impressão digital" do tumor na superfície das células imunitárias (chamadas linfócitos B) de um cancro do sangue chamado linfoma não *Hodgkin*. Outro anticorpo terapêutico para o cancro, o Herceptin®, liga-se a recetores das células de cancro de mama que sinalizam crescimento, quer para mascarar os receptores quer para atrair células imunitárias que matem as células cancerosas. A ação do Herceptin evita que o cancro de mama se espalhe a outros órgãos.

Os investigadores estão também a investigar um novo tipo de "vacina" como terapia contra doenças como o cancro. As vacinas não são

desenhadas para prevenir o cancro, mas para tratar a doença quando já se instalou no corpo. Ao contrário da aproximação com ataque específico da terapia com anticorpos, as vacinas têm como objetivo recrutar todo o sistema imunitário para combater o tumor. Os cientistas estão a fazer ensaios clínicos das vacinas contra o cancro para avaliarem a eficácia deste tratamento.

A máquina do corpo tem um conjunto tremendamente complexo de sinais químicos que viajam pelo sangue e entram e saem das células. Embora os cientistas tenham esperança que a investigação futura indique o caminho para que o corpo doente se cure a si mesmo, é provável que haja sempre a necessidade de medicamentos para acelerar a recuperação das muitas doenças que afligem a humanidade.

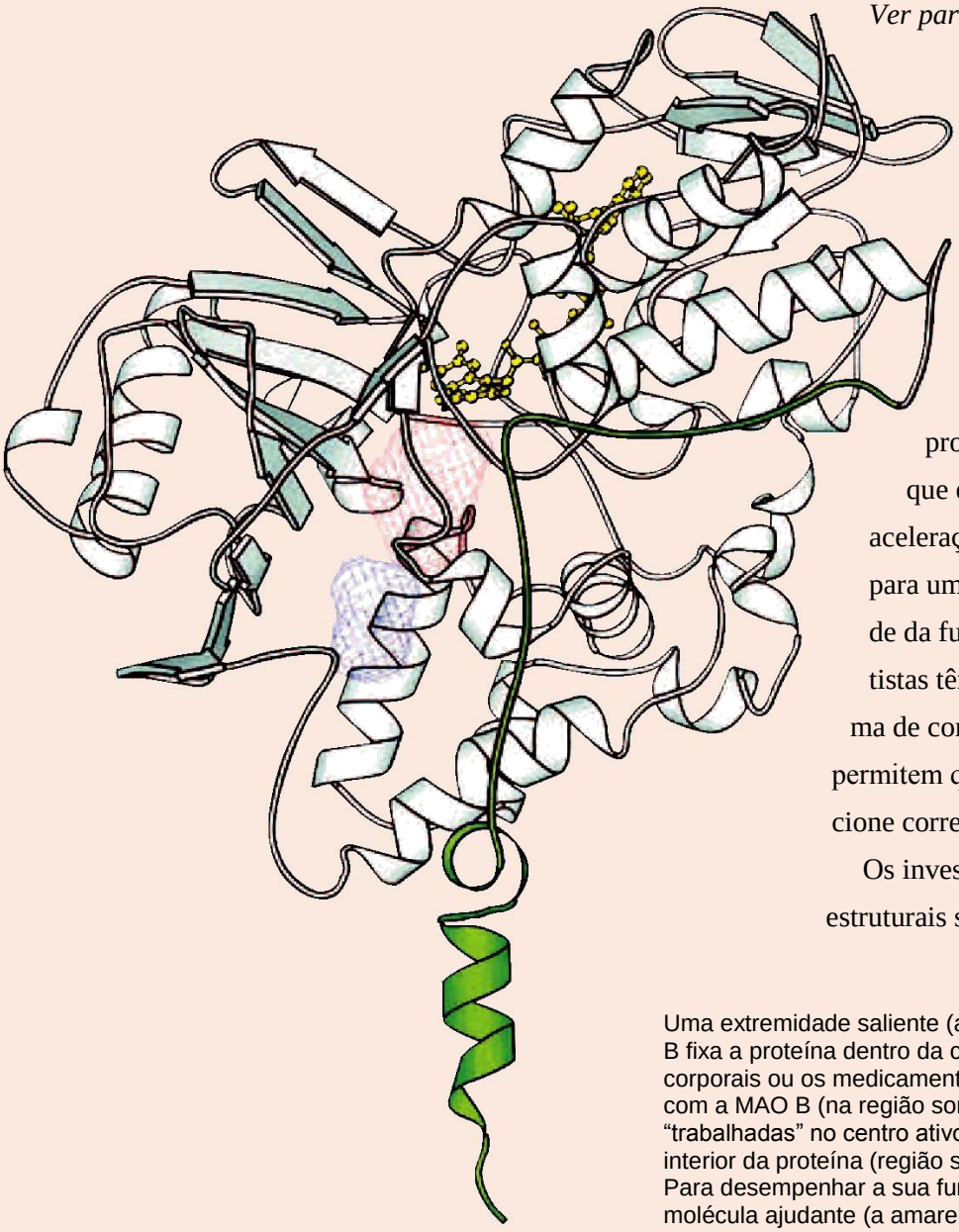


## *Um choque ao sistema*

Um síndrome que afeta todo o corpo e é causado por uma infeção a que se chama sépsis, é uma das principais causas de morte nas unidades hospitalares de cuidados intensivos, atingindo 750 000 pessoas por ano e matando mais de 215 000 (nos EUA). A sépsis é um sério problema de saúde pública e causa mais mortes anuais que as doenças cardíacas. A forma mais severa de sépsis ocorre quando as bactérias passam para a corrente sanguínea e aí libertam os seus venenos e levam ao perigoso estado de choque séptico. A pressão arterial diminui perigosamente, o coração tem dificuldade em bombear sangue suficiente e a temperatura corporal sobe ou baixa rapidamente. Em muitos casos, há múltiplos órgãos que falham e o paciente morre.

Apesar da importância óbvia para a saúde pública em encontrar formas efetivas de tratar a sépsis, os investigadores não têm tido êxito, o que é muito frustrante. Kevin Tracey, do *North Shore-Long Island Jewish Research Institute*, em Nova Iorque, identificou um inesperado suspeito do crime mortal da sépsis: o sistema nervoso. Tracey e os seus colegas descobriram uma inesperada ligação ente as citocinas, as armas químicas libertadas pelo sistema imunitário durante a sépsis, e um nervo principal que controla importantes funções corporais, como a taxa de batimentos cardíacos e a digestão. Em estudos feitos com animais, Tracey verificou que a estimulação elétrica deste nervo, chamado nervo vago, diminuía significativamente os níveis sanguíneos de TNF, uma citocina que é produzida quando o corpo sente a presença de bactérias no sangue. A continuação da investigação levou Tracey a concluir que a produção do neurotransmissor acetilcolina está na base da resposta de bloqueio da inflamação. Tracey está a investigar se a estimulação do nervo vago pode ser usada como uma componente da terapia para a sépsis e como um tratamento para outros problemas imunitários.

# *Uma visão mais de perto*



*Ver para crer*. O cliché não se podia aplicar aos biólogos que tentavam compreender como é que uma enzima complicada funcionava. Durante décadas, os investigadores isolaram e purificaram enzimas individuais a partir das células, realizando experiências com estas proteínas para descobrirem como é que elas cumprem a sua função de aceleração das reações químicas. Mas, para uma compreensão em profundidade da função de uma molécula, os cientistas têm que ter uma visão mais próxima de como os átomos se encaixam e permitem que a "máquina" molecular funcione corretamente.

Os investigadores chamados biólogos estruturais são fanáticos por esses detalhes

Uma extremidade saliente (a verde) da enzima MAO B fixa a proteína dentro da célula. As moléculas corporais ou os medicamentos entram em contacto com a MAO B (na região sombreada a azul) e são "trabalhadas" no centro ativo, uma concavidade no interior da proteína (região sombreada a vermelho). Para desempenhar a sua função, a MAO B usa uma molécula ajudante (a amarelo), que encaixa mesmo ao lado do centro ativo onde se dá a reação.

REIMPRESSO COM AUTORIZAÇÃO DO *J. BIOL. CHEM.* (2002) 277:23973-6.
HTTP://WWW.JBC.ORG

porque podem dar-nos informação valiosa para o design de medicamentos – mesmo no caso de proteínas que os cientistas estudam em laboratório já há muito tempo. Por exemplo, os biólogos já sabem há 40 anos que a enzima chamada monoamina oxidase tipo B (MAO B) atua no cérebro, ajudando a reciclar as moléculas chamadas neurotransmissores. A MAO B e a sua "prima", a MAO A, atuam removendo frações das moléculas dos neurotransmissores, como parte do processo de inactivação dos mesmos. Os cientistas desenvolveram medicamentos que bloqueiam a ação das enzimas MAO e, ao fazê-lo, ajudam a preservar os níveis de neurotransmissores nas pessoas com problemas como a doença de Parkinson e a depressão.

Contudo, os inibidores da MAO têm muitos efeitos secundários indesejáveis. Tremuras, aumento do ritmo cardíaco e problemas com as funções sexuais, são alguns dos efeitos secundários leves dos inibidores da MAO. Mas, os problemas mais sérios incluem convulsões, quedas abruptas da pressão arterial e dificuldades respiratórias. As pessoas que tomam inibidores da MAO não podem ingerir alimentos que contenham tiramina, que se encontra no vinho, queijo, frutos secos e muitos outros alimentos. A maioria dos efeitos secundários ocorre porque os medicamentos que se ligam à MAO não têm um encaixe perfeito, quer para a MAO A, quer para a MAO B.

Dale Edmondson, da *Emory University*, em Atlanta, Georgia, revelou recentemente novos conhecimentos que podem ajudar os investigadores a desenhar medicamentos melhores e mais específicos que interfiram com estas importantes enzimas cerebrais. Edmonson e os seus colegas Andrea Mattevi e Claudia Binda, da *Università degli studi di Pavia*, em Itália, conseguiram uma imagem nítida da MAO B ao determinarem a sua estrutura tridimensional. Os investigadores também viram como um inibidor da MAO, o Eldepryl®, se liga à enzima MAO B e preveem que estes resultados ajudem no design de medicamentos mais específicos e com menos efeitos secundários.

## Compreendeste?

Define metabolismo.

Como é que funciona a aspirina?

Nomeia três funções do sangue.

Dá dois exemplos de imunoterapias.

Qual é uma das técnicas que os cientistas usam para estudar a estrutura tridimensional de uma proteína?

# *Medicamentos da Natureza: Passado e presente*

Muito antes da construção de cidades, antes da invenção da escrita e até antes das plantas serem cultivadas como alimento, os desejos humanos básicos de alívio da dor e prolongamento da vida alimentaram a procura por remédios. Ninguém sabe com certeza o que é que os seres humanos primitivos faziam para tratar os seus males, mas provavelmente procuravam curas nas plantas, animais e minerais que os rodeavam.

## A farmácia da Natureza

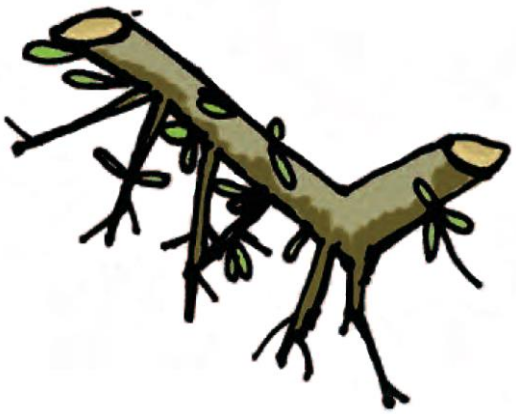
Os tempos mudaram, mas mais de metade da população mundial ainda conta inteiramente com as plantas para obter remédios e são as plantas que fornecem os ingredientes ativos para a maioria dos produtos médicos As plantas também serviram como ponto de partida para inúmeros medicamentos hoje no mercado. De modo geral, os investigadores concordam que os produtos naturais obtidos a partir de plantas e outros organismos têm sido a maior e mais consistente fonte de êxito de ideias para novos medicamentos, já que a Natureza é um mestre

## *Destruidor natural de colesterol*

Ter o colesterol alto representa um risco significativo de doença cardíaca, uma das principais causas de morte no mundo industrializado. A investigação farmacológica tem feito grandes avanços para ajudar as pessoas a lidar com este problema. Os cientistas Michael Brown e Joseph Goldstein, ambos do *University of Texas Southwestern Medical Center*, em Dallas, ganharam o Prémio Nobel em Fisiologia e Medicina em 1985 pelo seu trabalho fundamental na determinação de como o corpo metaboliza o colesterol. Esta investigação, que começou por identificar os recetores do colesterol, levou ao desenvolvimento das estatinas, medicamentos que reduzem o colesterol, como o Mevinacor® e o Zarator®.

Nova investigação do farmacologista David Mangelsdorf, também do *University of Texas Southwestern Medical Center*, em Dallas, está a apontar para um novo tratamento para o colesterol alto. A "nova" substância tem o complicado nome de guggulsterona e não é realmente nova. A guggulsterona provém da seiva da árvore *Commiphora wightii*, espécie nativa da Índia, e tem sido usada na medicina indiana ayurvedica desde pelo menos o ano 600 A.C. no tratamento de uma grande variedade de males, incluindo obesidade e problemas de colesterol.

Mangelsdorf e o seu colega David Moore, da *Baylor College of Medicine*, em Houston, no Texas, descobriram que a guggulsterona bloqueia uma proteína, chamada recetor FXR, que tem um importante papel no metabolismo do colesterol, convertendo o colesterol do sangue em ácidos biliares. Segundo Mangelsdorf, como os níveis elevados de ácidos biliares podem incrementar o colesterol, o bloqueio da FXR ajuda a reduzir o colesterol.



A seiva da árvore *Commiphora wightii*, uma espécie nativa da Índia, contém uma substância que pode ajudar a combater as doenças cardíacas.

químico. Os cientistas que trabalham na descoberta de medicamentos, muitas vezes referem-se a estas ideias como "guias" e os químicos que têm propriedades desejáveis nos testes de laboratório são chamados compostos-guia.

Em termos relativos, há muitas poucas espécies de seres vivos que tenham realmente sido observadas e nomeadas pelos cientistas. Muitos desses organismos não identificados não estão necessariamente escondidos em locais não habitados. Por exemplo, há alguns anos, os cientistas identificaram uma nova espécie de milípede na folhagem apodrecida do Central Park em Nova Iorque, uma área visitada por milhares de pessoas todos os dias.

Os cientistas estimam que a Terra seja o lar de pelo menos 250 000 espécies diferentes de plantas e que até 30 milhões de espécies de insetos rastejem ou voem pelo globo. Existe provavelmente um igual número de espécies de fungos, algas e bactérias. Apesar destes números impressionantes, os químicos só testaram uns poucos destes organismos para verificarem se eles alojam alguma substância com utilidade médica.

Os químicos farmacêuticos procuram ideias para novos medicamentos, não só nas plantas, mas em qualquer parte da Natureza onde possam encontrar pistas valiosas. Isto inclui a procura de organismos naquela que foi chamada a última fronteira por explorar: a água do mar que cobre quase três quartos da Terra.

## *A terapia do cancro vê a luz*

Um novo sistema de administração de medicamentos, chamado terapia fotodinâmica, combina um antigo remédio vegetal, técnicas modernas de transfusão de sangue e luz. A terapia fotodinâmica foi aprovada pela *Food and Drug Administration* para o tratamento de vários cancros e certos tipos de degeneração macular relacionada com a idade, uma doença oftálmica devastadora e que é a principal causa de cegueira na América do Norte e na Europa. A terapia fotodinâmica está também a ser testada como tratamento de alguns problemas imunológicos e de pele.

O ingrediente chave desta terapia é o psoraleno, um químico derivado de plantas que tem uma propriedade peculiar: é inativo até ser exposto à luz. O psoraleno é o ingrediente ativo de uma erva do Nilo chamada *Ammi*. Este remédio era usado pelos antigos egípcios, que repararam que as pessoas ficavam mais sensíveis às queimaduras solares após comerem a erva. Os investigadores modernos explicaram este fenómeno ao descobrirem que o psoraleno, depois de digerido, viaja para a superfície da pele, onde é activado pelos raios ultravioleta do Sol. Quando ativo, o psoraleno liga-se tenazmente ao DNA das células cancerosas em rápida divisão e mata-as. A fotoferese, um método que expõe um medicamento semelhante ao psoraleno a luz com determinados comprimentos de onda, está aprovada para o tratamento de algumas formas de linfoma, um cancro dos glóbulos brancos.

JOSEPH FRIEDBERG

Algumas formas de cancro podem ser tratadas com terapia fotodinâmica, na qual a molécula que ataca o cancro é ativada por luz com determinados comprimentos de onda.

## Medicamentos dos oceanos

Os animais marinhos lutam diariamente, tanto por alimento como pela sua sobrevivência, e esta guerra subaquática faz-se com químicos. Tal como com as plantas, os investigadores já reconheceram o potencial do uso deste armamento químico para matar bactérias ou células cancerosas. Há décadas, os cientistas isolaram o primeiro medicamento para o cancro com origem marinha, agora conhecido como Cytosar®. Este químico, fundamental no tratamento da leucemia e do linfoma, foi encontrado numa esponja marinha das Caraíbas. Mais recentemente, os cientistas descobriram dezenas de químicos marinhos semelhantes que parecem ser poderosos assassinos de células cancerosas. Os investigadores estão ainda a testar as propriedades terapêuticas destes produtos naturais.

Por exemplo, os cientistas descobriram várias substâncias promissoras nas criaturas marinhas chamadas tunicados. Mais conhecidos como ascídias, os tunicados são um grupo de organismos marinhos que passam a maior parte da vida agarrados às docas, rochas ou ao fundo dos barcos. Para olhos inexperientes, parecem apenas pequenos bolbos coloridos, mas os tunicados são evolutivamente mais próximos dos vertebrados como nós, do que dos outros animais invertebrados.

Um tunicado que vive nas águas cristalinas dos recifes de coral e mangais das Caraíbas revelou ser a fonte de um medicamento experimental para o cancro chamado ecteinascidina. Foi Ken Rinehart, um químico que trabalhava na *University of Illinois at Urbana-Champaign*, quem descobriu esta substância natural. A PharmaMar, uma companhia farmacêutica com sede em Espanha, detém agora a licença para a

## *Curas milagrosas*

CHRISTINE L. CASE

▲ A colónia do bolor secretor de penicilina *Penicillium* inibe o crescimento das bactérias (as linhas em zig-zag a crescer na placa de Petri).

No final do século XIX, iniciou-se uma nova era da farmacologia impulsionada pelo cientista alemão Paul Ehrlich. Embora a ideia original de Ehrlich pareça perfeitamente óbvia hoje, foi considerada muito estranha naquela época. Ele propôs que cada doença fosse tratada com um químico específico e que a tarefa dos farmacologistas seria encontrar esses tratamentos através da testagem sistemática de potenciais medicamentos.

A aproximação funcionou: o maior triunfo de Ehrlich foi a descoberta do salvarsan, o primeiro tratamento efetivo para a doença sexualmente transmissível sífilis. Ehrlich descobriu o salvarsan depois de testar 605 compostos diferentes que continham arsénio. Mais tarde, investigadores de todo o mundo tiveram muito êxito no desenvolvimento de novos medicamentos ao seguirem os métodos de Ehrlich. Por exemplo, a testagem de corantes com enxofre levou aos primeiros “medicamentos milagrosos” do século XX, as sulfonamidas, usadas no tratamento de infeções bacterianas. Durante os anos 1940, as sulfonamidas foram rapidamente substituídas por um novo medicamento antibacteriano, mais potente e seguro, a penicilina – originalmente extraída do fungo do solo *Penicillium*.

PHARMAMAR

O Yondelis é um medicamento experimental para o cancro que foi isolado do organismo marinho *Ecteinascidia turbinata*.

ecteinascidina, a que chama Yondelis™, e está a realizar os ensaios clínicos. Os testes de laboratório indicam que o Yondelis pode matar células cancerosas e o primeiro conjunto de estudos clínicos mostrou que o medicamento é seguro para uso humano. Estão em curso as fases seguintes de testagem clínica, que avaliarão se o Yondelis trata efetivamente sarcomas dos tecidos moles (tumores nos músculos, tendões e tecidos conectivos) e outros tipos de cancro.

Os animais que vivem nos recifes de coral quase sempre recorrem à química para dissuadirem predadores famintos. Como uma fuga rápida não é uma opção viável neste ambiente, misturas químicas letais são as armas de eleição destes animais sedentários ou de movimentos lentos. Há uma poção poderosa que provém de um outro destes animais, um caracol assombrosamente bonito que se encontra nos recifes da Austrália, Indonésia e Filipinas. Os animais, chamados *Conus*, têm um veneno único que contém dezenas de toxinas nervosas. Alguns destes venenos dão um choque instantâneo à presa, como o da enguia-elétrica ou o veneno do escorpião ou das anémonas-do-mar. Outros causam paralisia, como os venenos das cobras e dos peixes-balão.

O farmacologista Baldomero Olivera, da *University of Utah*, em Salt Lake City, um natural das Filipinas cujo fascínio de criança com os *Conus* se transformou numa carreira dedicada ao estudo destes animais, descobriu um veneno de *Conus* que se transformou num potente novo medicamento para a

K.S. MATZ

Um veneno produzido pelo caracol *Conus geographus* transformou-se num poderoso novo medicamento para a dor.

dor. As experiências de Olivera mostraram que a toxina do caracol é 1000 vezes mais poderosa que a morfina no tratamento de certos tipos de dor crónica. O medicamento derivado do caracol, chamado Prialt™ pela companhia Elan Corporation (Dublin, Irlanda), que o desenvolveu e vende, interfere com a transmissão nervosa na medula espinal e impede que certos sinais de dor cheguem ao cérebro. Os cientistas preveem que mais toxinas de *Conus* serão usadas como compostos-guia para medicamentos, já que existem 500 espécies diferentes deste animal na Terra.

## *Biologia de prospeção?*

O medicamento para o cancro chamado Taxol foi originariamente descoberto na casca e agulhas do teixo.

Será que os investigadores se estão a aproveitar da Natureza andando à caça de novos medicamentos? Há uma preocupação pública com o facto de os cientistas andarem pelo mundo a rebuscar as florestas tropicais e os recifes de coral à procura de potenciais químicos naturais que possam vir a ser usados como medicamentos úteis. Embora seja verdade que as florestas tropicais são uma fonte extraordinariamente rica de espécies de animais e plantas, muitos medicamentos derivados de produtos naturais que salvam vidas, foram descobertos em climas temperados não muito diferentes do do nosso quintal.

Muitos “medicamentos maravilha” surgiram a partir de espécies que não estão ameaçadas, como a casca do salgueiro-branco, que foi a fonte original da aspirina.

O antibiótico penicilina, proveniente de um bolor vulgar, é outro exemplo. Embora os cientistas inicialmente tenham encontrado o Taxol® na casca de uma espécie de teixo americana ameaçada, chamada *Taxus brevifolia*, este medicamento para o cancro que passou a ser amplamente usado, é agora produzido em laboratório, a partir de um extrato das agulhas de um teixo europeu, muito mais abundante. Em muitos casos, os químicos também encontraram formas de produzir em laboratório grandes quantidades de produtos químicos provenientes das florestas tropicais e recifes de coral (veja o texto principal).

## Moldar a Natureza

A procura da "ilha do tesouro" de potenciais medicamentos na Natureza é, muitas vezes, apenas o primeiro passo. Depois de explorar os recursos naturais à procura de novos medicamentos, os cientistas farmacêuticos vão tentar descobrir formas de cultivar os produtos naturais ou de os produzir em laboratório. Os químicos têm um papel essencial na transformação dos produtos marinhos e outros produtos naturais (que muitas vezes só se encontram em diminutas quantidades) em medicamentos úteis.

No caso do Yondelis, o químico Elias J. Corey, da *Harvard University*, em Boston, Massachusetts, decifrou as instruções da Natureza para produzir esta poderosa molécula medicinal. Isso é importante porque os investigadores teriam que recolher mais de uma tonelada de ascídias do Mar das Caraíbas para produzir somente um grama de medicamento. Ao sintetizar o medicamento em laboratório, os cientistas podem produzir muitas mais unidades do medicamento, o suficiente para que ele possa ser usado nos pacientes, caso se revele efetivo no combate à doença

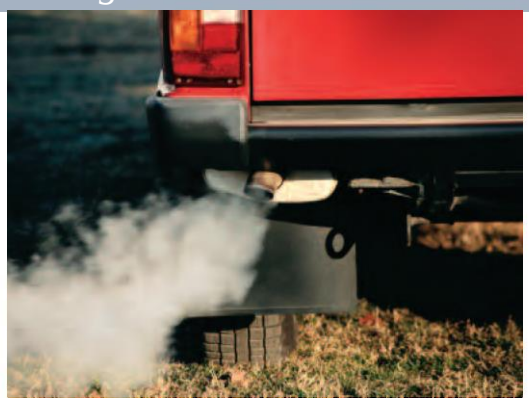
Os cientistas estão também a começar a usar um procedimento novo, chamado genética combinatória, para fazerem produtos à medida que nem sequer existem na Natureza. Os

### *Toxicogenética: Os venenos e os nossos genes*

Tal como os nossos genes ajudam a determinar o modo como respondemos a certos medicamentos, o nosso código genético também afeta a nossa susceptibilidade às doenças. Porque é que duas pessoas com um estilo de vida semelhante e um ambiente quase idêntico podem ter uma propensão completamente diferente para ficarem doentes? Há muitos fatores que contribuem para isto, incluindo a dieta, mas os cientistas acreditam que um componente importante do risco de doença é a variabilidade genética que existe na reação das pessoas aos químicos do meio ambiente.

Ao ouvir a palavra "químico", muitas pessoas pensam em chaminés e poluição. É verdade que o nosso mundo está cheio de químicos tóxicos, alguns naturais e alguns sintéticos. Por exemplo, quase todos nós sucumbiríamos rapidamente ao veneno da cobra-capelo, mas é mais difícil prever quais de nós vão desenvolver cancro devido à exposição a carcinogéneos como o fumo dos cigarros.

Os toxicologistas são investigadores que estudam os efeitos de substâncias venenosas nos seres vivos. Uma toxicologista, Serrine Lau, da *University of Texas at Austin*, está a tentar desvendar o mistério



genético das pessoas serem mais ou menos suscetíveis a danos renais após terem estado em contacto com determinados tipos de veneno. Lau e os seus colegas estudam os efeitos de uma substância chamada hidroquinona (HQ), um poluente industrial e contaminante presente no fumo do cigarro e dos tubos de escape. Lau está à procura dos genes que terão um papel no desencadear de cancro em resposta à exposição à HQ. A sua investigação e o trabalho de outros toxicogeneticistas deveria ajudar os cientistas a a encontrarem "assinaturas" genéticas que pudessem prever o risco de desenvolvimento de cancro em pessoas expostas a carcinogéneos perigosos.

Os cientistas descobriram métodos para removerem as instruções genéticas de vias metabólicas completas de certos microorganismos, alterarem as instruções e depois voltarem a colocá-las no local. Este método pode gerar produtos "naturais" novos e diferentes.

## Isto é Química ou é Genética?

Independentemente do modo como os investigadores encontram novos medicamentos, a descoberta tem muitas vezes vários desvios e reviravoltas imprevisíveis. Os cientistas têm que treinar os seus olhos para detetarem as novas oportunidades que estejam escondidas nos resultados das suas experiências. Por vezes, desvios no laboratório podem abrir vias de descoberta completamente novas.

Consideremos o caso da ciclosporina, um medicamento descoberto há três décadas que suprime o sistema imunitário e, assim, evita que o corpo rejeite órgãos transplantados. A ciclosporina representou um grande avanço da ciência e é ainda um medicamento muito utilizado. Permitiu aos cirurgiões, através do transplante de órgãos, salvarem as vidas de muitos doentes em estado crítico. Mas não é difícil imaginar que, as mesmas propriedades que fazem com que a ciclosporina seja tão poderosa no travar do sistema imunitário, possam causar sérios efeitos secundários devido à drástica diminuição da função imune.

Anos após a descoberta da ciclosporina, os investigadores que procuravam versões menos tóxicas deste remédio, encontraram uma molécula natural chamada FK506 que parecia produzir o mesmo efeito supressor do sistema imunitário, mas com o uso de doses menores. Para sua surpresa, verificaram que a ciclosporina e o FK506 eram quimicamente muito diferentes. Para tentar explicar este resultado desconcertante, Stuart Schreiber, químico orgânico da *Harvard University* (na altura na *Yale University*, em New Haven, Connecticut), decidiu enfrentar o desafio de perceber como produzir FK506 no seu laboratório, recorrendo a simples "blocos de construção" químicos.

Schreiber teve êxito e, em conjunto com cientistas da Merck & Co., Inc. (New Jersey), usou o FK506 sintético como ferramenta para revelar a estrutura molecular do recetor do FK506 nas células imunitárias. Segundo Schreiber, a informação sobre a estrutura do recetor obtida nestas experiências abriu-lhe os olhos para toda uma nova linha de investigação.

Schreiber pensou que, se produzisse pequenas moléculas personalizadas no laboratório, os cientistas poderiam testar a função do recetor do FK506 num estudo sistemático de como o sistema imunitário funciona. Desde aí, ele e o seu grupo continuam a usar pequenas moléculas sintéticas para explorar a biologia. Embora a estratégia de Schreiber não seja a da genética pura, ele chama a esta aproximação genética química, porque o método se assemelha à forma como os investigadores estudam a função dos genes.

Numa aproximação genética tradicional, os cientistas alteram a "grafia" (os nucleótidos) de um gene e inserem o gene modificado num organismo modelo (por exemplo, um rato, uma planta ou uma levedura) para verem o efeito da alteração genética na biologia do organismo. A genética química aproveita o poder da química para produzir qualquer molécula à medida, introduzi-la em células e depois procurar as alterações biológicas resultantes. Partindo de químicos em vez de genes, dá um passo de avanço ao desenvolvimento de medicamentos. Se a substância em teste produzir o efeito desejado, como impedir o crescimento de células cancerosas, então a molécula pode ser quimicamente manipulada num curto espaço de tempo, já que já se sabe como produzir o químico.

▲ A artemísia contém uma substância chamada partenolide que parece bloquear a inflamação.

## *Misturar as ciências*

Hoje em dia, é difícil que os cientistas saibam como se classificarem. À medida que os mundos da investigação colidem de forma maravilhosa e produtiva, as linhas de separação entre especialidades tornam-se desfocadas. Por exemplo, Craig Crews, da *Yale University*, mistura uma combinação de farmacologia molecular, química e genética. De facto, devido às suas múltiplas curiosidades científicas, Crews é professor em três departamentos diferentes de Yale: Biologia Molecular, Celular e do Desenvolvimento; Química e Farmacologia. Poderá pensar: "como é que é possível que ele tenha tempo para fazer o que quer que seja?".

Bem, ele tem feito muito: Crews é membro de uma nova "casta" de investigadores que trabalha numa área em crescimento chamada genética química (veja o texto principal). Com esta aproximação, os cientistas usam a química para abordar problemas biológicos que têm sido solucionados tradicionalmente através de experiências genéticas, como a engenharia genética de bactérias, leveduras e ratos. O objetivo de Crews é explorar o modo como os produtos naturais funcionam nos sistemas vivos e identificar novos alvos para o design de medicamentos. Ele descobriu um possível modo de ação dentro das células de um ingrediente de combate à inflamação da planta medicinal artemísia. Descobriu que o ingrediente, chamado partenolide, parece inativar um processo chave no desenvolvimento da inflamação. No caso da artemisia, um pequeno número de estudos científicos controlados, em humanos, parece indicar que a planta combate eficazmente a enxaqueca, mas são necessários mais estudos para confirmar estes resultados preliminares.

# *Teste…I, II, III*

Para se transpor a investigação farmacológica para o cuidado de pacientes, os potenciais medicamentos têm que ser testados em pessoas. Este processo, com vários estágios, é conhecido como ensaios clínicos e levou os investigadores a validarem muitos tratamentos vitais para muitas doenças, como a leucemia infantil e a doença de Hodgkin. Embora os ensaios clínicos tenham elevados custos e consumam muito tempo, são a única forma dos investigadores saberem, com alguma certeza, que os tratamentos experimentais funcionam em seres humanos.

Os cientistas realizam ensaios clínicos em três fases (I, II e III); cada uma dá respostas a diferentes questões fundamentais sobre o novo medicamento potencial. É seguro? Funciona? É melhor que o tratamento padrão? Tipicamente, os investigadores passam anos a fazerem trabalho básico no laboratório com modelos animais, antes de poderem sequer considerar testar um tratamento experimental em pessoas. É muito importante que os cientistas que desejem testar substâncias em seres humanos devam seguir regras estritas que foram desenhadas para proteger aqueles que se

voluntariam para participar nos ensaios clínicos. Existem grupos chamados Painéis de Revisão Institucionais (nos EUA), ou PRI, que avaliam todas as propostas de investigação que envolvam seres humanos, para determinarem os potenciais riscos e benefícios esperados. O objectivo de um PRI é assegurar que os riscos são minimizados e que são razoáveis em comparação com o conhecimento que se espera adquirir pela realização do estudo. Os estudos clínicos não podem avançar sem a aprovação do PRI. Para além disso, as pessoas que participam nos estudos clínicos têm que concordar com os termos do ensaio, passando pelo processo de consentimento informado e assinando um formulário, exigido por lei, que diz que compreendem os riscos e benefícios envolvidos no estudo.

Os estudos da fase I testam a segurança da substância em até 100 pessoas e são desenhados para perceber o que é que acontece à substância no corpo – como é que é absorvida, metabolizada e excretada. Os estudos da fase I normalmente duram vários meses. Os ensaios da fase II testam se a substância produz o efeito desejado. Estes estudos duram mais tempo (entre vários meses até vários anos) e podem envolver várias centenas de pacientes. Um estudo da fase III continua a examinar a eficácia da substância, bem como se ela é melhor que outros tratamentos existentes. Os estudos da fase III envolvem centenas a milhares de pacientes e vários anos. Muitos estudos de fase II e fase III são aleatórios, o que significa que há um grupo de pacientes que recebe o medicamento experimental em teste, enquanto um segundo grupo de pacientes – o controlo – recebe um tratamento padrão ou um placebo (ou seja, nenhum tratamento, muitas vezes disfarçado com um comprimido de açúcar ou uma injeção de solução salina). Para além disso, os estudos da fase II e da fase III são geralmente "cegos" – nem os pacientes nem os investigadores sabem quem é que está a receber o tratamento experimental. Por fim, quando um novo medicamento completa a fase III de testes, uma companhia farmacêutica pode requerer a aprovação da *Food and Drug Administration* (nos EUA) para vender o medicamento.

## Compreendeste?

Qual o problema de saúde para o qual os cientistas estão atualmente a testar toxinas dos caracóis *Conus*?

Como é que se protegem as pessoas que se voluntariam para participar num ensaio clínico?

Porque é que os organismos marinhos e as plantas têm químicos que podem ser usados como medicamentos?

O que são os compostos guia?

Diz qual foi o primeiro medicamento para o cancro derivado de um organismo marinho.

# Das moléculas aos medicamentos

Como pôde ler até agora, os objetivos mais importantes da farmacologia atual são também os mais óbvios. Os farmacologistas querem desenhar, e serem capazes de produzir em quantidade suficiente, medicamentos que atuem de um modo específico e sem demasiados efeitos secundários. Também querem que a quantidade correta de medicamento chegue ao local apropriado no corpo. Mas, transformar moléculas em medicamentos não é assim tão fácil. Os cientistas lutam para conseguirem superar o duplo desafio do design e administração do medicamento.

## Caça ao medicamento

Embora a descoberta de medicamentos possa, às vezes, ter a ver com a sorte, o mais frequente é que os farmacologistas, químicos e outros cientistas à procura de novos remédios, labutem metodicamente ao longo de anos, seguindo sugestões da Natureza ou pistas vindas do conhecimento que detêm sobre o funcionamento do corpo.

Encontrar os alvos celulares de um químico pode ajudar os cientistas a perceber como é que o medicamento funciona. O alvo molecular da Aspirina, a enzima ciclo-oxigenase (veja a página 22), foi descoberto desta forma, no início da década de 1970, trabalho que deu o Prémio Nobel ao farmacologista John Vane, então no *Royal College of Surgeons*, em Londres, Inglaterra. Outro exemplo é a colquicina, um medicamento relativamente antigo, que é ainda muito usado no

## *Um medicamento com outro nome*

WHO/TDR/STAMMERS

▲ Os medicamentos usados no tratamento de problemas dos ossos podem ser úteis no tratamento de doenças infeciosas como a malária.

Por vezes, os cientistas encontram novos usos para medicamentos já existentes. Extraordinariamente, os novos usos potenciais por vezes têm pouco em comum com o que diz na embalagem (o uso "antigo"). Por exemplo, Eric Oldfield, químico da *University of Illinois at Urbana-Champaign*, descobriu que os bisfosfonatos, uma classe de medicamentos atualmente autorizados para o tratamento da osteoporose e outros problemas dos ossos, poderão também ser úteis no tratamento da malária, doença de Chagas e infeções relacionadas com o SIDA, como a toxoplasmose.

A investigação prévia de Oldfield e dos seus colegas já tinha indicado que o princípio ativo dos medicamentos com bisfosfonatos Fosamax®, Actonel® e Aredia® bloqueia um passo crítico do metabolismo dos parasitas, dos microorganismos que causam estas doenças. Para testar esta hipótese, Oldfield deu o medicamento a cinco tipos diferentes de parasitas, cada um deles a crescer com células humanas numa placa de plástico. O cientista descobriu que pequenas quantidades do medicamento para a osteoporose matavam os parasitas mas não as células humanas. Os investigadores estão agora a testar o medicamento em modelos animais das doenças parasíticas e, até ao momento, têm obtido curas em ratos para certos tipos de leishmaniose. Se estes estudos provarem que os medicamentos com bisfosfonatos funcionam em modelos animais maiores, o passo seguinte será descobrir se estes remédios podem impedir estas parasitoses em seres humanos.

NATIONAL AGRICULTURE LIBRARY, ARS, USDA

A colquicina, um tratamento para a gota, era originariamente derivada do caule e sementes do açafrão-dos-prados (*Colchicum autumnale*).

tratamento da gota, um tipo de artrite muito doloroso, no qual cristais de ácido úrico em forma de agulha se acumulam nas articulações, levando a inchaço, calor, dor e rigidez. As experiências laboratoriais com a colquicina levaram os cientistas ao seu alvo molecular, a tubulina, uma proteína estrutural da célula. A colquicina atua ao ligar-se à tubulina, fazendo com que certas partes da célula "desabem". Esta ação pode interferir com a capacidade de movimento da célula. No caso da gota, os investigadores suspeitam que a colquicina funciona bloqueando a migração dos granulócitos (células do sistema imunitário), que são responsáveis pela inflamação característica desta doença.

As estimativas atuais indicam que os cientistas já identificaram 500 a 600 alvos moleculares sobre os quais os medicamentos atuam. Os caçadores de medicamentos podem "descobri-los" estrategicamente ao desenharem moléculas que atinjam esses alvos. Isso já aconteceu nalguns casos. Os investigadores sabiam o que procuravam quando desenharam os inibidores das proteases do HIV, um medicamento de êxito para o SIDA. O conhecimento prévio da estrutura tridimensional de certas proteínas do HIV (o alvo), guiou os investigadores no desenvolvimento de moléculas com a forma acertada para bloquear a sua ação. Os inibidores da protease prolongaram as vidas de muitos pacientes com SIDA.

Contudo, às vezes, mesmo as aproximações mais específicas podem gerar surpresas. A empresa farmacêutica Pfizer tinha em mente uma substância para baixar a pressão arterial quando, em vez disso, os cientistas descobriram o Viagra®, um medicamento de êxito aprovado para tratar a disfunção erétil. Inicialmente, os investigadores planeavam criar um remédio para o coração, usando o conhecimento sobre as moléculas que provocam coágulos sanguíneos e os sinais moleculares que fazem com que os vasos sanguíneos relaxem. O que os cientistas não sabiam era como é que o seu cândidato a medicamento se comportaria nos ensaios clínicos.

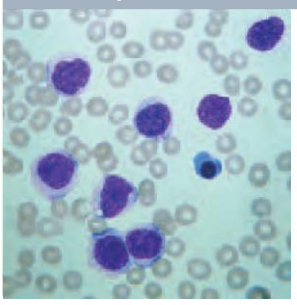
O sildenafil (o nome químico do Viagra) não funcionou muito bem como medicamento para o coração, mas muitos dos homens que participaram na fase de testes clínicos da substância notaram um efeito secundário em particular: ereções. O Viagra funciona aumentando os níveis de uma molécula chamada GMP cíclico, que tem um papel chave na sinalização celular em muitos tecidos corporais. Esta molécula dilata os vasos sanguíneos do pénis, levando à ereção.

## Ciência do século XXI

Embora estratégias como as da genética química possam acelerar o passo da descoberta de medicamentos, há outras aproximações que podem ajudar a expandir o número de alvos moleculares das várias centenas para vários milhares. Muitas destas novas vias de investigação articulam-se com a Biologia.

Alguns dos ramos de investigação relativamente novos, que começam a ter um papel central na ciência do século XXI são, por exemplo: a genómica (o estudo de todo o material genético de um organismo), a proteómica (o estudo de todas as proteínas de um organismo) e a bioinformática (o uso de computadores para tratar grandes quantidades de dados biológicos). A revolução da "ómica" na Biomedicina advém de uma transição gradual na Biologia: de uma estratégia descritiva e de acumulação de dados, para uma ciência que algum dia será capaz de modelar e prever. Se acha que 25 000 genes, o número de genes do genoma humano, é muito, note que cada gene pode originar diferentes variações da mesma proteína, cada uma delas com uma função molecular diferente. Os cientistas estimam que os seres humanos tenham centenas de milhares de variantes proteicas. Há claramente muito trabalho por fazer, o que, sem dúvida, vai manter os investigadores ocupados por muitos anos.

## *Uma fenda na armadura do cancro*



Os médicos usam o medicamento Glivec para tratar uma forma de leucemia, uma doença em que há um número anormalmente grande de células imunitárias (células roxas) no sangue.

Recentemente, os investigadores deram um passo excitante no tratamento do cancro. Anos de investigação básica sobre os circuitos da comunicação celular levaram os cientistas a desenharem um novo tipo de medicamento para o cancro. Em maio de 2001, o medicamento Glivec™ foi aprovado para tratamento da leucemia mielóide cronica (LMC), um cancro raro do sangue. A *Food and Drug Administration* descreveu a aprovação do Glivec como sendo "…uma demonstração da investigação científica pioneira que tem lugar nos laboratórios espalhados pelos EUA."

Os investigadores desenharam este medicamento por forma a obstruir uma via de comunicação celular que está sempre "ligada" na LMC. O êxito tinha como alicerces anos de experimentação em biologia básica sobre o modo como as células crescem. A descoberta do Glivec é um exemplo de êxito da chamada estratégia de alvos moleculares: compreender como é que surge a doença ao nível das células e depois encontrar formas de a tratar. Há imensos medicamentos em investigação, resultado do estudo do modo de comunicação entre as células. Alguns destinam-se ao tratamento de cancro mas também para muitos outros problemas de saúde.

## Entrega rápida

Encontrar novos medicamentos e formas eficientes de os produzir é apenas metade da batalha. Encontrar o modo como fazer chegar o medicamento ao local correto, uma tarefa conhecida como administração do medicamento, é um enorme desafio para os farmacologistas.

Idealmente, um medicamento deve entrar no corpo, ir diretamente para o local afetado (passando por tecidos saudáveis), cumprir a sua função e depois desaparecer. Infelizmente, isto raramente acontece com os métodos típicos de administração de medicamentos: a deglutição e a injeção. Muitos remédios administrados por via oral e constituídos por proteínas não são absorvidos pela corrente sanguínea porque, à medida que passam pelo sistema digestivo, são rapidamente degradados pelas enzimas. Se o medicamento chegar ao sangue a partir dos intestinos, fica à mercê das enzimas do fígado. Quando os médicos prescrevem esses remédios, este efeito de primeira passagem (veja a página 7) implica a necessidade de várias doses de um medicamento oral antes que uma quantidade suficiente chegue ao sangue. As injeções também causam problemas porque são caras, de autoadministração difícil e de gestão complicada se for necessária uma toma diária. Ambos os métodos de administração resultam também em níveis flutuantes do medicamento no sangue, o que é pouco eficaz e pode ser perigoso.

O que fazer? Os farmacologistas podem contornar o efeito de primeira passagem administrando o medicamento através da pele, nariz ou pulmões. Cada um desses métodos evita o trato intestinal e pode aumentar a quantidade de medicamento que chega ao local de ação no corpo. Uma entrega lenta, constante e direta para a corrente sanguínea – sem passar primeiro pelo fígado – é a principal vantagem dos selos transdérmicos, o que faz com que este método de administração seja particularmente útil quando um químico deve ser administrado por um longo período de tempo.

As hormonas como a testosterona, a progesterona e o estrogénio estão disponíveis em selos transdérmicos. Os medicamentos administrados desta forma, entram no sangue através da rede de pequenas artérias, veias e capilares da pele. Já se desenvolveram também selos transdérmicos para uma grande variedade de outros medicamentos: por exemplo, o Durogesic® (um medicamento para a dor), o Transderm Scop® (um medicamento para o enjoo) e o Transderm Nitro® (um vasodilatador usado no tratamento de dor de peito associada a doença cardíaca). Contudo, apesar das suas vantagens, os selos transdérmicos têm um grande inconveniente: só moléculas muito pequenas conseguem entrar no corpo através da pele.

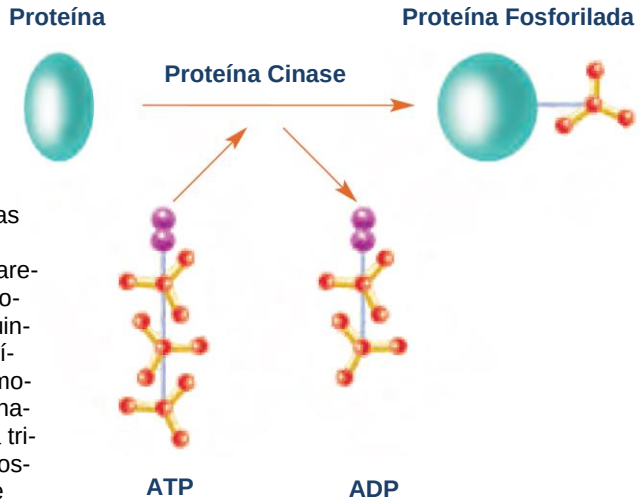
A inalação pelo nariz ou boca é um outro método para fazer chegar o medicamento rapidamente ao local, evitando passar pelo fígado. Os inaladores têm sido a base da terapia para a asma durante anos e os

médicos também prescrevem medicamentos esteroides nasais para problemas de alergias e sinusite. Estão a ser investigados pós de insulina que possam ser inalados pelas pessoas com diabetes que necessitam da insulina para controlarem diáriamente o nível de açúcar no sangue. Esta tecnologia, ainda experimental, surge dos novos usos da química e engenharia para a produção de partículas de insulina com o tamanho adequado. Se as partículas de insulina forem demasiado grandes podem-se alojar nos pulmões; se forem demasiado pequenas, serão exaladas. Se os ensaios clínicos com a insulina para inalar provarem que esta é segura e efetiva, então esta terapia poderia facilitar muito a vida aos doentes com diabetes.

## *Ler o MAPa celular*

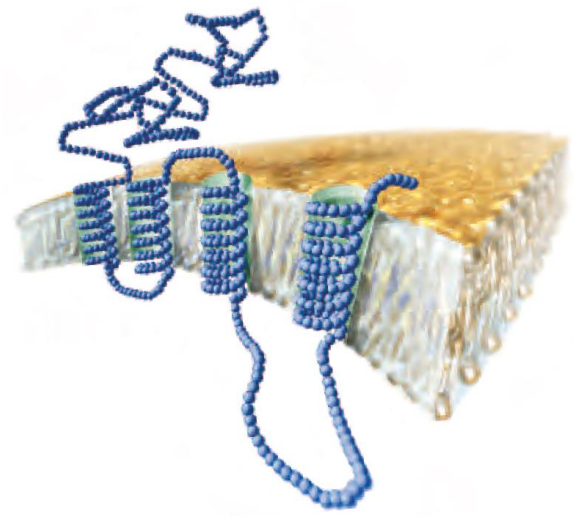
Os cientistas esforçam-se por "ouvir as barulhentas discussões" que ocorrem dentro de e entre as células. Há menos de uma década, identificaram uma via de comunicação celular muito importante, chamada sinalização da proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK). Hoje, os farmacologistas moleculares, como a Melanie H. Cobb, da *University of Texas Southwestern Medical Center*, em Dallas, estão a estudar os problemas com a sinalização MAPK em células doentes.

Algumas das interações entre proteínas nestas vias envolvem a adição ou a retirada de grupos fosfato (pequenas etiquetas moleculares). As cinases são as enzimas que adicionam os grupos fosfato às proteínas. A este processo chama-se fosforilação. Esta marcação das proteínas dá-lhes um código, que dá instruções à célula para fazer o mesmo (como dividir-se ou crescer). O corpo usa muitíssimas vias de sinalização, que envolvem centenas de cinases diferentes. A MAPK tem funções importantes, incluindo: instruir as células imaturas sobre como crescerem para se transformarem em células especializadas (como as células musculares), ajudar as células do pâncreas a responderem à hormona insulina e até dizer às células como morrerem.




As cinases são enzimas que adicionam grupos fosfato (estruturas amarelas e vermelhas) às proteínas (a verde), atribuindo um código às proteínas. Nesta reação, a molécula intermediária, chamada ATP (adenosina trifosfato) dá um grupo fosfato, transformando-se em ADP (adenosina difosfato).

Como as vias MAPK são críticas em muitos processos celulares importantes, os investigadores consideram-nas um bom alvo para medicamentos. Estão a decorrer ensaios clínicos para testar várias moléculas que, em estudos animais, bloquearam a sinalização MAPK quanto esta não era desejável (por exemplo, no cancro ou em doenças que envolvam uma hiper-reação do sistema imunitário, como a artrite). Se os medicamentos que bloqueiam a sinalização MAPK forem efetivos nos seres humanos, os investigadores preveem que serão provavelmente usados em combinação com outros medicamentos que tratam diferentes problemas de saúde. Isto porque muitas doenças são provavelmente causadas por erros simultâneos em múltiplas vias de sinalização.



As proteínas que atravessam as membranas ajudam a transportar as moléculas para dentro das células.
HTTP://WWW.PHARMACOLOGY.UCLA.EDU

## Dilemas de transporte

Os cientistas estão a resolver o dilema da administração de medicamentos com uma variedade de outras técnicas. Muitas das técnicas têm como objetivo enganar os sistemas de "portões" das membranas celulares. O desafio é um problema de Química: a maioria dos medicamentos é solúvel em água, mas as membranas são lipídicas. A água e os lípidos não se misturam, por isso muitas substâncias não conseguem entrar na célula. Para piorar a situação, o tamanho é também um fator importante. As membranas são geralmente construídas para permitirem apenas a entrada de pequenos nutrientes e hormonas, muitas vezes através de vias de acesso privadas, chamadas transportadores.

Muitos farmacologistas estão a investigar com o objetivo de encontrarem formas de trabalhar, não contra, mas *com* a Natureza, aprendendo a utilizar os transportadores moleculares para fazerem passar os medicamentos para dentro das células. Gordon Amidon, um químico farmacêutico da *University of Michigan-Ann Arbor*, tem vindo a estudar um transportador das membranas mucosas que recobrem o trato digestivo. O transportador, chamado hPEPT1, normalmente serve para transportar (para dentro e para fora dos intestinos) pequenas partículas com carga elétrica e pequenas moléculas proteicas chamadas péptidos.

Amidon e outros investigadores descobriram que alguns medicamentos, como o antibiótico penicilina e certos medicamentos para a pressão alta e problemas cardíacos, também atravessam os intestinos através do hPEPT1. Experiências recentes revelaram que o medicamento para o herpes Valtrex® e o medicamento para o SIDA Retrovir® também "apanham boleia" para as células intestinais usando o transportador hPEPT1. Amidon quer alargar esta lista através da síntese de centenas de moléculas diferentes e testar a sua capacidade para utilizar o hPEPT1 e outros transportadores semelhantes. Avanços recentes na Biologia Molecular, Genómica e Bioinformática aceleraram a procura por moléculas que possam ser testadas por Amidon e outros investigadores.

Os cientistas estão também a tentar fazer passar as moléculas pelas membranas, disfarçando-as. Steven Regen, da *Lehigh University*,em

Bethlehem, Pennsylvania, produziu "armaduras" moleculares em miniatura que envolvem e protegem as moléculas quando encontram uma membrana lipídica e, depois, se abrem no ambiente aquoso do interior da célula. Até agora, Regen só usou moléculas teste, não medicamentos verdadeiros, mas tem conseguido fazer com que moléculas que parecem pequenos segmentos de DNA atravessem as membranas. A capacidade de fazer isto em seres humanos poderia ser um passo crucial para a administração de moléculas terapêuticas com êxito (terapia génica, por exemplo).

### Atua como uma membrana

Os investigadores sabem que altas concentrações de medicamentos quimioterapêuticos matam todas as células cancerosas a crescer numa placa de laboratório. Mas, levar uma quantidade suficiente destes medicamentos poderosos a um tumor no corpo, sem matar demasiadas células saudáveis pelo caminho, tem sido extremamente difícil. Estes poderosos medicamentos podem fazer mais mal do que bem, ao fazerem com que o doente fique seriamente doente durante o tratamento.

Alguns investigadores estão a usar partículas semelhantes a membranas, chamadas lipossomas,

## *Disseção da anestesia*

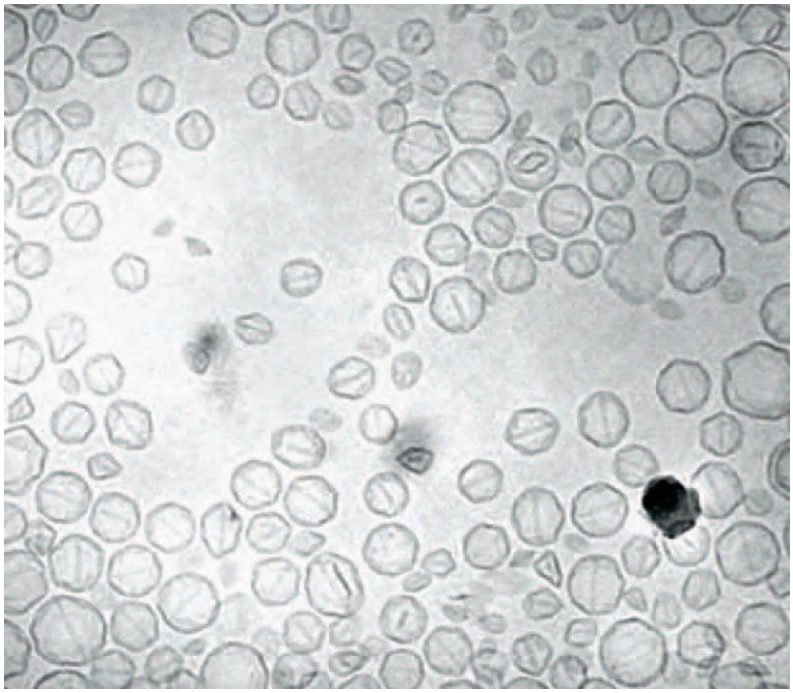
Os cientistas que estudam os medicamentos anestésicos têm uma tarefa intimidante: na maior parte dos casos, estão "a dar tiros no escuro", no que diz respeito à identificação dos alvos moleculares destes medicamentos. Os investigadores sabem que os anestésicos têm um ingrediente comum: quase todos afetam, de algum modo, as membranas, os invólucros lipídicos que rodeiam as células. Contudo, apesar de a anestesia ser uma rotina nas cirurgias, o modo de ação dos anestésicos no corpo permanece um mistério há mais de 150 anos. É um problema importante, já que os anestésicos têm múltiplos efeitos em funções chave do corpo, incluindo processos críticos como a respiração.

Os cientistas definem a anestesia como um estado no qual não ocorre nenhum movimento em resposta a um estímulo doloroso. O problema é que, embora o paciente perca a resposta à dor, o anestesista não consegue dizer o que é que está a acontecer dentro dos órgãos e células da pessoa. O que ainda complica mais o assunto é que os cientistas sabem que há muitos tipos de medicamentos (com poucas semelhanças físicas entre eles) que podem produzir anestesia. Isto torna muito difícil a determinação das causas e dos efeitos.

O anestesista Robert Veselis, do *Memorial Sloan-Kettering Institute for Cancer Research*, em Nova Iorque, clarificou o modo como alguns tipos destes misteriosos medicamentos funcionam. Veselis e os seus colegas mediram a atividade elétrica nos cérebros de voluntários saudáveis que receberam anestésicos enquanto ouviam diferentes sons. Para determinarem quão sedadas as pessoas estavam, os investigadores mediram o tempo de reação aos sons que elas ouviam. Para medir os efeitos na memória, no final do estudo perguntaram aos voluntários por listas de palavras que eles tinham ouvido antes e durante a anestesia. As experiências de Veselis mostraram que os anestésicos que foram estudados afetam áreas separadas do cérebro, para produzirem dois tipos de efeitos sedativos e perda de memória. Os resultados podem ajudar os médicos a administrarem os medicamentos anestésicos de um modo mais eficiente e com maior segurança, evitando reações com outros medicamentos que o paciente possa estar a tomar.

para "embalarem" e levarem o medicamento aos tumores. Os lipossomas são microscópicas cápsulas lipídicas que podem ser preenchidas com carga biológica, como um medicamento. São mesmo muito pequenos: só um milionésimo da largura de um cabelo humano. Os investigadores já conhecem os lipossomas há muitos anos, mas levá-los ao local adequado do corpo não tem sido fácil. Uma vez na corrente sanguínea, estas partículas "alheias" são imediatamente enviadas para o fígado e baço, onde são destruídas.

David Needham, engenheiro de materiais da *Duke University*, em Durham, Carolina do Norte, está a investigar a Física e a Química dos lipossomas, para compreender melhor como é que eles e a sua carga de combate ao cancro podem viajar pelo corpo. Needham trabalhou durante dez anos na criação de um tipo especial de lipossoma que "se derrete" a apenas alguns graus acima da temperatura corporal. O resultado é uma minúscula "bola de futebol" molecular feita a partir de dois lípidos diferentes, que envolvem a substância. À temperatura ambiente, os lipossomas são sólidos e mantêm-se sólidos à temperatura corporal. Podem assim ser injetados na corrente sanguínea. Os lipossomas estão desenhados para libertarem o seu medicamento no tumor quando é aplicado calor ao tecido canceroso. Sabe-se que o calor perturba os tumores, fazendo com que os vasos sanguíneos que rodeiam as células cancerosas se



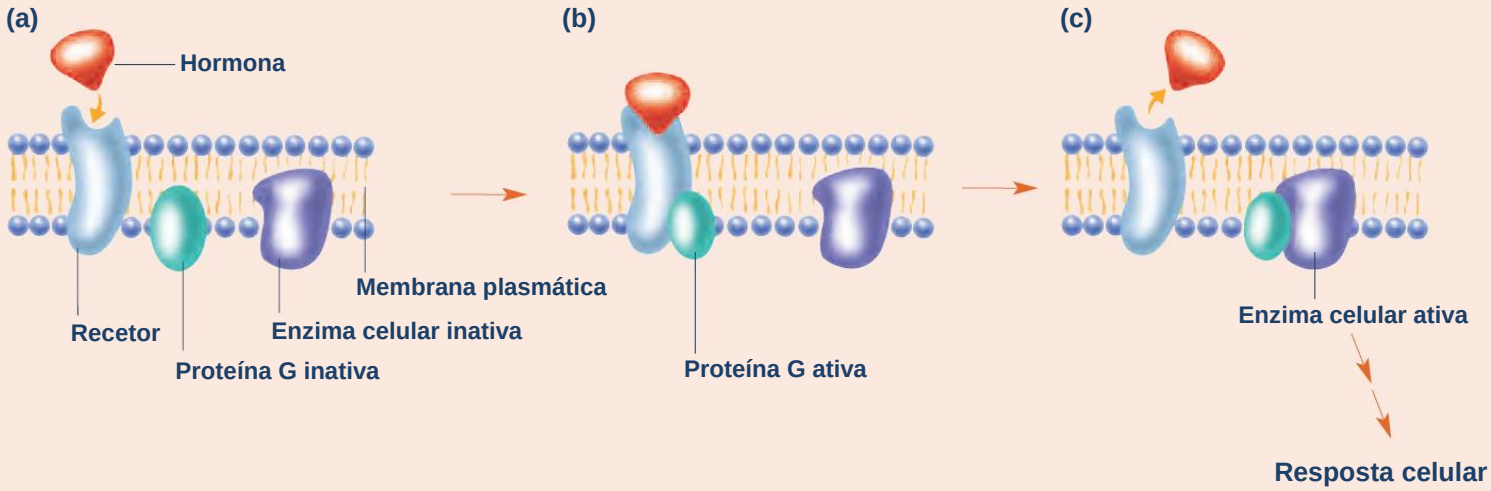
LAWRENCE MAYER, LUDGER ICKENSTEIN, KATRINA EDWARDS

David Needham desenhou lipossomas que parecem diminutas "bolas de futebol" moleculares, feitas com dois lípidos diferentes que rodeiam o medicamento.

tornem demasiado permeáveis. À medida que os lipossomas se aproximam do tecido tumoral aquecido, os "pontos" da bola em miniatura começam a dissolver-se, rapidamente libertando o conteúdo dos lipossomas.

Needham e o oncologista de Duke Mark Dewhirst uniram-se para os estudos animais com os lipossomas ativados pelo calor. As experiências em ratos e cães revelaram que, quando aquecidas, as cápsulas cheias de medicamentos inundavam os tumores com a substância quimioterapêutica e matavam as células cancerosas. Os investigadores esperam iniciar em breve a primeira fase de estudos humanos que testem o tratamento por lipossomas ativados pelo calor em pacientes com cancro da próstata e cancro de mama. Os resultados destes e de ensaios clínicos posteriores vão determinar se a terapia com lipossomas pode ou não ser uma arma útil para o tratamento de cancro de mama, de próstata e de outros tumores sólidos de difícil tratamento.

# *O interruptor G*




As proteínas G atuam como testemunhos numa corrida de estafetas, passando mensagens das hormonas em circulação para o interior das células.

(a) Uma hormona (a vermelho) encontra um recetor (a azul) na membrana de uma célula.

(b) Uma proteína G (a verde) é ativada e entra em contacto com o recetor ao qual está ligada a hormona.

(c) A proteína G passa a mensagem da hormona para a célula, ativando uma enzima celular (a roxo) que desencadeia uma resposta.

Imaginemos que estamos sentados numa célula, a olhar para fora, para a corrente sanguínea que passa a correr. De repente, uma grande massa precipita-se na nossa direção, desacelerando à medida que encaixa numa doca perfeita na superfície da nossa célula. Não nos apercebemos disso, mas o nosso próprio corpo enviou esta substância (uma hormona chamada epinefrina) para nos proteger, dizendo-nos para sair do caminho de um carro que quase choca connosco ao desviar-se da sua faixa. O nosso corpo reage, desencadeando a familiar e arrepiante resposta de "fugir ou lutar" que faz com que tenhamos uma reação rápida em situações potencialmente ameaçadoras, como esta.

Como é que tudo isto acontece tão rápido?

Entrar numa célula é um desafio, um processo muito bem guardado e mantido sob controlo por uma grade protetora chamada membrana plasmática. Perceber como é que os gatilhos moleculares, como a epinefrina, comunicam mensagens importantes ao interior da célula levou a que dois cientistas recebessem o Prémio

Nobel em Fisiologia ou Medicina em 1994. Quando uma mensagem celular atravessa a membrana, chama-se transdução de sinal e isto ocorre em três passos. Primeiro, uma mensagem (como a epinefrina) encontra-se com a superfície da célula e entra em contacto com uma molécula à superfície chamada recetor. Depois, um transdutor, ou molécula interruptora, passa a mensagem para o interior, como se fosse um testemunho numa corrida de estafetas. Por fim, no terceiro passo, o sinal é amplificado, levando a célula a fazer algo: mover-se, produzir novas proteínas ou até enviar mais sinais.

Um dos vencedores do Prémio Nobel, o farmacologista Alfred G. Gilman, do *University of Texas Southwestern Medical Center*, em Dallas, revelou a identidade da molécula interruptora, a proteína G. O nome da molécula, que é, na verdade, uma grande família de moléculas interruptoras, foi atribuído por Gilman. Não advém do seu próprio nome, mas sim do tipo de combustível celular que ela usa: uma "moeda de troca" energética chamada GTP. Tal como qualquer interruptor, as proteínas G têm que ser "ligadas" só quando são necessárias e, depois, "desligadas". Algumas doenças, incluindo a fatal cólera, ocorrem quando uma proteína G é deixada a funcionar ininterruptamente. No caso da cólera, o armamento venenoso da bactéria da cólera "congela" um tipo particular de proteína G que controla o balanço hídrico. O efeito é a constante perda de líquidos, o que causa diarreias potencialmente fatais.

Nas poucas décadas desde que Gilman e o outro vencedor do Prémio Nobel, o falecido Martin Rodbell, dos *National Institutes of Health*, fizeram a sua descoberta fundamental sobre as proteínas G, farmacologistas de todo o mundo têm-se focado nestas moléculas sinalizadoras. A investigação sobre as proteínas G e sobre todos os aspetos da sinalização celular prosperou e, como resultado, os cientistas têm hoje uma avalanche de dados. No outono do ano 2000, Gilman embarcou num esforço pioneiro para desenredar e reconstruir alguma desta informação, para guiar a criação de uma "célula virtual". Gilman lidera a *Alliance for Cellular Signaling* (Aliança para a Sinalização Celular), uma grande rede interativa. O grupo tem um grande sonho: compreender tudo o que há para saber sobre a sinalização no interior das células. Segundo Gilman, os investigadores da Aliança focam muita da sua atenção nas proteínas G, mas também noutros sistemas de sinalização em certos tipos de células selecionados. Em última análise, os cientistas esperam testar medicamentos e aprender mais sobre as doenças através de experiências de modelação computacional com o sistema da célula virtual.

## Compreendeste?

O que é um lipossoma?

Nomeia três métodos de administração de medicamentos.

Descreve como funcionam as proteínas G.

O que é que fazem as cinases?

Discute a revolução da "ómica" na investigação biomédica.

# *Medicamentos para o futuro*

Os avanços no desenvolvimento e administração de medicamentos descritos nesta publicação, refletem o crescente conhecimento dos cientistas sobre a Biologia Humana. Este conhecimento permitiu-lhes desenvolver medicamentos que têm como alvo moléculas ou células específicas. No futuro, os médicos poderão ser capazes de tratar ou prevenir as doenças com medicamentos que realmente reparem as células ou as protejam de ataques. Ninguém sabe quais as técnicas agora em desenvolvimento que darão origem a futuros medicamentos valiosos, mas está claro que, graças à investigação farmacológica, os médicos de amanhã terão à disposição uma gama sem precedentes de armamento para combater as doenças.

## *Carreiras em Farmacologia*

Queres ser um farmacologista? Se escolheres a Farmacologia como carreira, aqui ficam alguns dos locais onde poderás trabalhar no futuro (nos EUA):

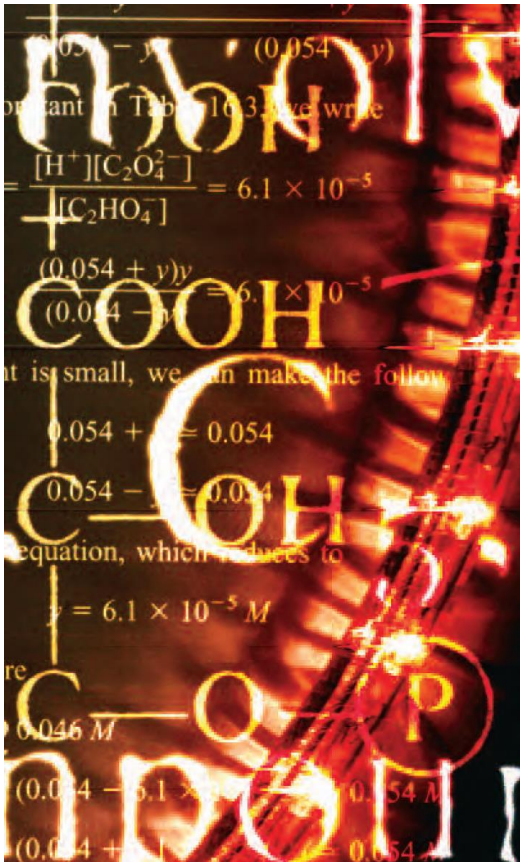
**Universidade.** A maioria da investigação básica é feita por cientistas em universidades ou centros de investigação. Os farmacologistas académicos fazem investigação para determinar como é que os medicamentos interagem com os sistemas vivos. Também ensinam Farmacologia aos estudantes de Medicina, Farmácia, Medicina Veterinária e Medicina Dentária.

**Empresa farmacêutica.** Os farmacologistas que trabalham na indústria, participam no desenvolvimento de medicamentos como parte de uma equipa de cientistas. Um aspeto chave da investigação na indústria farmacêutica, é assegurar que os novos medicamentos são efetivos e seguros para uso humano.

**Hospital ou Centro Médico.** A maioria dos farmacologistas clínicos são médicos que se têm formação especializada no uso de medicamentos ou combinações de medicamentos para o tratamento de vários problemas de saúde. Estes cientistas muitas vezes trabalham com os pacientes e passam muito tempo a tentar perceber os problemas relacionados com a dosagem, incluindo os efeitos secundários e as interações medicamentosas.

**Agência governamental.** Os farmacologistas e toxicologistas têm papéis chave na formulação das leis relacionadas com os medicamentos e com a regulação de químicos. As agências federais (dos EUA), como os *National Institutes of Health* e a *Food and Drug Administration*, contratam muitos farmacologistas pelo seu conhecimento sobre o funcionamento dos medicamentos. Estes cientistas ajudam a desenvolver legislação sobre o uso seguro de medicamentos.

Podes saber mais sobre as carreiras em Farmacologia contactando organizações de profissionais, como a *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* (Sociedade Americana para a Farmacologia e Terapias Experimentais: http://www.aspet.org/) ou a *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics* (Sociedade Americana para a Farmacologia Clínica e Terapêutica: http://www.ascpt.org/). N.T.: Em Portugal, existe a Sociedade Portuguesa de Farmacologia (http://www.spfarmacologia.com/)



# *Glossário*

**Ácido araquidónico |** Molécula dá origem a moléculas reguladoras, como as prostaglandinas; encontra-se nos tecidos adiposos animais e em alimentos como a gema do ovo e o fígado.

**Ácido gordo essencial |** Longa molécula lipídica que está envolvida em processos do corpo humano; é sintetizada nas plantas, mas não no corpo humano. É, portanto, um requerimento alimentar.

**ADME |** Sigla dos quarto passos da viagem do medicamento pelo corpo: absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

**Agonista |** Molécula que desencadeia uma resposta celular pela interação com um recetor.

**AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides) |** Qualquer medicamento de uma classe que reduz a dor, febre ou inflamação através da interferência na síntese de prostaglandinas..

**Analgésico |** Capacidade de aliviar a dor ou um medicamento que alivia a dor. O termo vem da palavra grega *algos*, que significa dor.

**Antagonista |** Molécula que evita a ação de outras moléculas, muitas vezes competindo por um recetor celular; o oposto de agonista.

**Antibiótico |** Substância que pode matar ou inibir o crescimento de certos microorganismos.

**Anticorpo monoclonal |** Anticorpo que reconhece um só tipo de antigénio; é por vezes usado na imunoterapia para o tratamento de doenças como o cancro.

**Anticorpo |** Proteína do sistema imunitário produzida em resposta a um antigénio (uma substância exterior, muitas vezes causadora de doenças).

**Anti-inflamatório |** Capacidade de um medicamento para reduzir a inflamação, que pode causar dor e inchaço.

**Antipirético |** Que reduz a febre; o termo vem da palavra grega *pyresis*, que significa fogo.

**Bactéria |** Organismo unicelular sem núcleo que se reproduz por divisão celular; pode infetar seres humanos, plantas ou animais.

**Barreira hematoencefálica |** Barreira constituída por células e pequenos vasos sanguíneos que limita o movimento de substâncias da corrente sanguínea para o cérebro.

**Biodisponibilidade |** Capacidade de um medicamento ou outro químico de entrar no corpo e ficar disponível no tecido onde é necessário.

**Bioinformática |** Campo de investigação que recorre a computadores para armazenar e analisar grandes quantidades de dados biológicos.

**Biologia estrutural |** Campo de estudo dedicado à determinação da estrutura tridimensional das moléculas biológicas, para melhor compreender a função destas moléculas.

**Biotecnologia |** O uso industrial de organismos vivos ou de métodos biológicos derivados da investigação básica.

**Biotransformação |** Conversão de uma substância por ação de organismos ou enzimas.

**Carcinogéneo |** Qualquer substância que, quando em contacto com tecido vivo, possa causar cancro.

**Célula |** A subunidade básica de qualquer organismo vivo; a unidade mais simples que pode existir como um sistema vivo independente.

**Ciclo-oxigenase |** Enzima, também conhecida como COX, que fabrica prostaglandinas a partir do ácido araquidónico; é o alvo molecular dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides.

**Cinase |** Enzima que adiciona grupos fosfato às proteínas.

**Citocromo P450 |** Família de enzimas que se encontra nos animais, plantas e bactérias e que tem um papel importante no metabolismo dos medicamentos.

**Colesterol |** Lípido único às células animais; é usado na construção das membranas celulares e como unidade estrutural de algumas hormonas.

**Consentimento informado |** A concordância de uma pessoa (ou do seu representante legal) em servir como sujeito de uma investigação, com o conhecimento pleno de todos os riscos e benefícios antecipados da experiência.

**Cristalografia por raios-X |** Técnica usada para determinar a estrutura tridimensional detalhada das moléculas, baseada na dispersão dos raios-X pelo cristal da molécula.

**Cromossoma |** Estrutura no núcleo da célula que contém o material hereditário (genes); os seres humanos têm 23 pares de cromossomas em cada célula do corpo, um proveniente do pai e outro proveniente da mãe.

**Curva de dose-resposta |** Gráfico que mostra a relação entre a dose de medicamento (ou de outro químico) e os efeitos que este produz.

**DNA (ácido desoxirribonucleico) |** Molécula helicoidal com duas cadeias que codifica informação genética.

**Dose |** Quantidade de medicamento que deve ser tomada de cada vez.

**Efeito de primeira passagem |** Degradação, no fígado e intestinos, dos medicamentos administrados oralmente.

**Efeito secundário |** Efeito de um medicamento para além daquele desejado e que, por vezes, afeta um órgão que não é o alvo.

**Ensaio clínico |** Estudo científico para determinar os efeitos de potenciais medicamentos nas pessoas; geralmente são conduzidos em três fases (I, II e III) para determinar, respetivamente, se a substância é segura, eficaz e melhor que as terapias atuais.

**Enzima |** Molécula (geralmente proteica) que acelera, ou catalisa, uma reação química sem ser permanentemente alterada ou consumida.

**Esteroide |** Tipo de molécula que tem uma estrutura com vários anéis, em que os anéis partilham moléculas com carbono.

**Farmacêutica |** Área das Ciências da Saúde que lida com a preparação, distribuição e uso apropriado dos medicamentos.

**Farmacocinética |** Estudo de como o corpo absorve, distribui, degrada e elimina os medicamentos.

**Farmacodinâmica |** Estudo de como os medicamentos atuam nos locais alvo no corpo.

**Farmacogenética |** Estudo de como os genes das pessoas afetam a sua resposta aos medicamentos.

**Farmacologia |** Estudo de como os medicamentos interagem com os sistemas vivos.

**Farmacologista |** Cientista que se foca na Farmacologia.

**Fisiologia |** Estudo de como os seres vivos funcionam.

**Gene |** Unidade da hereditariedade; um segmento de uma molécula de DNA que contém o código para o fabrico de uma proteína ou, por vezes, uma molécula de RNA.

**Genética |** Estudo científico dos genes e da hereditariedade, de como as características partículares são transmitidas de pais para filhos.

**Genética combinatória |** Processo e investigação na qual os cientistas removem as instruções genéticas de vias metabólicas completas de certos microorganismos, alteram as instruções e voltam a colocá-las no lugar.

**Genética química |** Tipo de aproximação científica semelhante à Genética, mas na qual os cientistas produzem pequenas moléculas sintéticas que se ligam às proteínas para explorar a sua Biologia.

**Genómica |** Estudo de todo o material genético de um organismo.

**Hormona |** Molécula mensageira que ajuda a coordenar as ações de vários tecidos; é produzidas numa parte do corpo e transportada pela corrente sanguínea para outros tecidos e órgãos.

**Imunoterapia |** Tratamento médico que estimula o sistema imunitário do paciente para que este ataque e destrua células causadoras de doença.

**Inflamação |** A reação característica do corpo à infeção ou lesão, que resulta em vermelhidão, inchaço, calor e dor.

**Ligação química |** Força física que mantém unidos os átomos numa molécula.

**Local de ação |** Local do corpo onde o medicamento exerce os seus efeitos.

**Lípido |** Molécula gordurosa ou cerosa que não se dissolve em água; contém hidrogénio, carbono e oxigénio.

**Lipossoma |** Cápsulas lipídicas microscópicas, desenhadas para transportar carga biológica, como medicamentos, às células do corpo.

**Medicamento |** Composto usado para tratar uma doença.

**Membrana |** Fina cobertura que rodeia a célula e a separa do meio ambiente; consiste numa dupla camada de moléculas chamadas fosfolípidos e tem proteínas embebidas.

**Metabolismo |** Todas as reações que se dão num ser vivo, que são catalisadas por enzimas e em que se constroem ou degradam moléculas orgânicas, produzindo ou consumindo energia no processo.

**Metabolito |** Intermediário químico em reações metabólicas; um produto do metabolismo.

**Neurotransmissor |** Mensageiro químico que permite aos neurónios (células nervosas) comunicarem entre eles e com outras células.

**Núcleo |** Estrutura celular, rodeada por uma membrana, que contém a maior parte do material genético da célula.

**Organelo |** Estrutura especializada e rodeada por uma membrana que tem uma função celular definida; por exemplo, o núcleo.

**Organismo modelo |** Uma bactéria, animal ou planta usados pelos cientistas para estudarem problemas de investigação básica; os organismos modelo comuns incluem leveduras, moscas, vermes, rãs e peixes.

**Péptido |** Pequeno fragmento proteico.

**Prostaglandinas |** Moléculas reguladoras de uma classe semelhante às hormonas, solúveis em lípidos e produzidas a partir de ácidos gordos, como o ácido araquidónico; as prostaglandinas participam em funções corporais diversas e a sua produção é bloqueada pelos AINEs.

**Proteínas |** Grande moléculas composta por uma ou mais cadeias de aminoácidos (os blocos constituintes das proteínas), com uma ordem específica e uma forma dobrada que são determinadas pela sequência de nucleótidos do gene que codifica a proteína; são essenciais para todos os processos vitais.

**Proteína G |** Uma proteína que faz parte de um grupo de interruptores envolvidos num sistema de sinalização que passa mensagens de fora para dentro da célula através da membrana celular e também dentro da célula.

**Proteómica |** Estudo sistemático e a larga escala de todas as proteínas de um organismo.

**Recetor |** Molécula especializada que recebe informação do ambiente e a passa a outras partes da célula; a informação é transmitida por um químico específico que tem que encaixar no recetor, tal como uma chave numa fechadura.

**RNA (ácido ribonucleico) |** Molécula que serve como passo intermédio na síntese de proteínas a partir de instruções codificadas no DNA; algumas moléculas de RNA também têm funções reguladoras nas células e vírus.

**Sépsis |** Problema clínico no qual agentes infecciosos (bactérias, fungos) ou produtos da infeção (toxinas bacterianas) entram no sangue e afetam profundamente os sistemas corporais.

**Sistema nervosa central |** O cérebro e a medula espinal.

**Tecnologia de DNA recombinante |** Técnica moderna da Biologia Molecular que serve para manipular os genes de um organismo, introduzindo, eliminando ou alterando genes.

**Toxicologia |** Estudo de como as substâncias venenosas interagem com os seres vivos.

**Transdução de sinal |** Processo pelo qual uma hormona ou fator de crescimento, fora da célula, transmite uma mensagem para dentro da célula.

**Vírus |** Agente infeccioso composto por uma cápsula proteica que rodeia DNA ou RNA; para se reproduzirem, os vírus dependem de células vivas.

*Design de Medicamentos* está disponível online em:

www.casadasciencias.org

e em (versão inglesa):

http://publications.nigms.nih.gov/medbydesign.

*U.S. DEPARTMENT OF*
*HEALTH AND HUMAN SERVICES*
*National Institutes of Health*
*National Institute of General Medical Sciences*

Publicação dos NIH N.º 06 474
Reimpresso em julho de 2006
http://www.nigms.nih.gov